

543,109

(12) NACH DEM VERTRÄG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
5. August 2004 (05.08.2004)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2004/065369 A1(51) Internationale Patentklassifikation⁷: C07D 213/64, 241/18, 265/32, 265/06, 265/10, C07F 9/09, A61K 31/4412, 31/5375, 31/4965, A61P 7/00, 9/00

(74) Anwalt: MERCK PATENT GMBH; Frankfurter Strasse 250, 64293 Darmstadt (DE).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2004/000061

(81) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare nationale Schutzrechtsart): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(22) Internationales Anmeldedatum:
8. Januar 2004 (08.01.2004)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(84) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare regionale Schutzrechtsart): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(30) Angaben zur Priorität:
103 02 500.6 23. Januar 2003 (23.01.2003) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US): MERCK PATENT GMBH [DE/DE]; Frankfurter Strasse 250, 64293 Darmstadt (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): DORSCH, Dieter [DE/DE]; Königsberger Strasse 17A, 64372 Ober-Ramstadt (DE). CEZANNE, Bertram [DE/DE]; Bahnstrasse 74, 64546 Mörfelden-Walldorf (DE). MEDERSKI, Werner [DE/DE]; Katzenelnbogenweg 1, 64673 Zwingenberg (DE). TSAKLAKIDIS, Christos [GR/DE]; Im Langgewart 54, 69469 Weinheim (DE). GLEITZ, Johannes [DE/DE]; Liebigstrasse 26, 64293 Darmstadt (DE). VAN AMSTERDAM, Christoph [DE/DE]; Schepp-Allee 47, 64295 Darmstadt (DE).

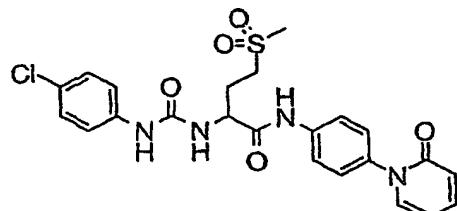
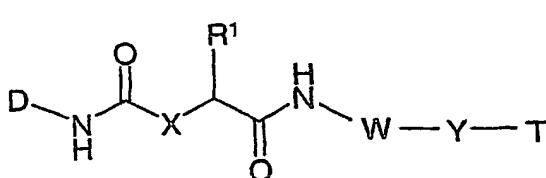
Veröffentlicht:

- mit internationalem Recherchenbericht
- vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen eintreffen

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: CARBOXYAMIDE DERIVATIVES AND THEIR USE AS FACTOR XA INHIBITORS

(54) Bezeichnung: CARBONSÄUREAMIDDERIVATE UND IHRE VERWENDUNG ALS FAKTOR XA INHIBTOREN

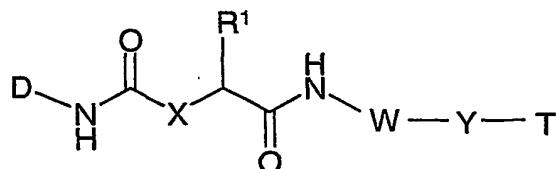
(57) Abstract: The invention relates to the novel compounds of formula (I), wherein R¹, D, X, W, Y and T are defined as in claim 1, for example (II). The novel compounds inhibit coagulation factor Xa and can be used for the prophylaxis and/or therapy of thromboembolic diseases and for the treatment of tumors.(57) Zusammenfassung: Neue Verbindungen der Formel (I), worin R¹, D, X, W, Y und T die in Patentanspruch (1) angegebene Bedeutung haben, z.B. (II), sind Inhibitoren des Koagulationsfaktors Xa und können zur Prophylaxe und/oder Therapie von thromboembolischen Erkrankungen und zur Behandlung von Tumoren eingesetzt werden.

WO 2004/065369 A1

CARBONSÄUREAMIDDERIVATE UND IHRE VERWENDUNG ALS FAKTOR XA INHIBITOREN

Die Erfindung betrifft

5



10 worin

D unsubstituiertes oder ein- oder mehrfach durch Hal, A, OR², N(R²)₂, NO₂, CN, COOR² oder CON(R²)₂

15 R¹ substituiertes Phenyl oder Pyridyl,

A, das ein-, zwei- oder dreimal durch S(O)_mR², SO₂N(R²)₂, SO₃R², S(=O)(=NR²)R², NR²SO₂R², OSO₂R², OSO₂N(R²)₂ oder PO(OR²)₂ substituiert ist und zusätzlich ein- oder zweimal durch OR³, N(R³)₂, CN, COOR³ oder CON(R³)₂ substituiert sein kann,

20 R² H, A, -[C(R³)₂]_n-Ar', -[C(R³)₂]_n-Het', -[C(R³)₂]_n-Cycloalkyl, -[C(R³)₂]_n-N(R³)₂ oder -[C(R³)₂]_n-OR³,

R³ H oder A,

W -[C(R³)₂]_n-,

25 X NR³ oder O,

Y Alkylen, Cycloalkylen, Het-diyl oder Ar-diyl,

T einen ein- oder zweikernigen gesättigten, ungesättigten oder aromatischen Carbo- oder Heterocyclus mit 0 bis 4

30 N-, O- und/oder S-Atomen, der ein-, zwei- oder dreifach durch =O, R², Hal, A, -[C(R³)₂]_n-Ar, -[C(R³)₂]_n-Het, -[C(R³)₂]_n-Cycloalkyl, OR², N(R²)₂, NO₂, CN, COOR², CON(R²)₂, NR²COA, NR²CON(R²)₂, NR²SO₂A, COR², SO₂NR² und/oder S(O)_nA substituiert sein kann,

35 oder N(R²)₂

und falls Y = Piperidin-1,4-diyl, auch R² oder Cycloalkyl,

A unverzweigtes oder verzweigtes Alkyl mit 1-10 C-Atomen, worin eine oder zwei CH_2 -Gruppen durch O- oder S-Atome und/oder durch $-\text{CH}=\text{CH}$ -Gruppen und/oder auch 1-7 H-Atome durch F ersetzt sein können,

5 Ar unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch Hal, A, OR^2 , $\text{N}(\text{R}^2)_2$, NO_2 , CN, COOR^2 , $\text{CON}(\text{R}^2)_2$, NR^2COA , $\text{NR}^2\text{SO}_2\text{A}$, COR^2 , $\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^2)_2$, $-\text{[C}(\text{R}^3)_2\text{]}_n\text{-COOR}^2$, $-\text{O-}[\text{C}(\text{R}^3)_2\text{]}_o\text{-COOR}^2$, SO_3H oder $\text{S}(\text{O})_n\text{A}$ substituiertes Phenyl,

10 Ar' unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch Hal, A, OR^3 , $\text{N}(\text{R}^3)_2$, NO_2 , CN, COOR^3 , $\text{CON}(\text{R}^3)_2$, NR^3COA , $\text{NR}^3\text{CON}(\text{R}^3)_2$, $\text{NR}^3\text{SO}_2\text{A}$, COR^3 , $\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^3)_2$, $\text{S}(\text{O})_n\text{A}$, $-\text{[C}(\text{R}^3)_2\text{]}_n\text{-COOR}^3$ oder $-\text{O-}[\text{C}(\text{R}^3)_2\text{]}_o\text{-COOR}^3$ substituiertes Phenyl,

15 Het einen ein- oder zweikernigen gesättigten, ungesättigten oder aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 4 N-, O- und/oder S-Atomen, der unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach durch Carbonylsauerstoff (=O), =S, =N(R^2)₂, Hal, A, $-\text{[C}(\text{R}^3)_2\text{]}_n\text{-Ar}$, $-\text{[C}(\text{R}^3)_2\text{]}_n\text{-Het}'$, $-\text{[C}(\text{R}^3)_2\text{]}_n\text{-Cycloalkyl}$, $-\text{[C}(\text{R}^3)_2\text{]}_n\text{-OR}^2$, $-\text{[C}(\text{R}^3)_2\text{]}_n\text{-N}(\text{R}^3)_2$, NO_2 , CN, $-\text{[C}(\text{R}^3)_2\text{]}_n\text{-COOR}^2$, $-\text{[C}(\text{R}^3)_2\text{]}_n\text{-CON}(\text{R}^2)_2$, $-\text{[C}(\text{R}^3)_2\text{]}_n\text{-NR}^2\text{COA}$, $\text{NR}^2\text{CON}(\text{R}^2)_2$, $-\text{[C}(\text{R}^3)_2\text{]}_n\text{-NR}^2\text{SO}_2\text{A}$, COR^2 , $\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^2)_2$ und/oder $\text{S}(\text{O})_n\text{A}$ substituiert sein kann,

20 Het' einen ein- oder zweikernigen gesättigten, ungesättigten oder aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 4 N-, O- und/oder S-Atomen, der unsubstituiert oder ein- oder zweifach durch Carbonylsauerstoff, =S, =N(R^3)₂, Hal, A, OR^3 , $\text{N}(\text{R}^3)_2$, NO_2 , CN, COOR^3 , $\text{CON}(\text{R}^3)_2$, NR^3COA , $\text{NR}^3\text{CON}(\text{R}^3)_2$, $\text{NR}^3\text{SO}_2\text{A}$, COR^3 , $\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^3)_2$ und/oder $\text{S}(\text{O})_n\text{A}$ substituiert sein kann,

25 Hal F, Cl, Br oder I,

m 1 oder 2,

30 n 0, 1 oder 2,

o 1, 2 oder 3 bedeuten,

sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Salze, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.

5 Gegenstand der Erfindung sind auch die optisch aktiven Formen, die Racemate, die Diastereomeren sowie die Hydrate und Solvate, z.B. Alkoholate, dieser Verbindungen.

10 Der Erfindung lag die Aufgabe zugrunde, neue Verbindungen mit wertvollen Eigenschaften aufzufinden, insbesondere solche, die zur Herstellung von Arzneimitteln verwendet werden können.

15 Es wurde gefunden, daß die Verbindungen der Formel I und ihre Salze bei guter Verträglichkeit sehr wertvolle pharmakologische Eigenschaften besitzen. Insbesondere zeigen sie Faktor Xa inhibierende Eigenschaften und können daher zur Bekämpfung und Verhütung von thromboembolischen Erkrankungen wie Thrombose, myocardialem Infarkt, Arteriosklerose, Entzündungen, Apoplexie, Angina pectoris, Restenose nach Angioplastie und 20 Claudicatio intermittens eingesetzt werden.

25 Die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I sind weiterhin Inhibitoren der Gerinnungsfaktoren Faktor VIIa, Faktor IXa und Thrombin der Blutgerinnungskaskade sein.

30 Andere aromatische Amide sind in der WO 99/00121 und in der WO 00/39118 beschrieben. Aromatische Amidinderivate mit antithrombotischer Wirkung sind z.B. aus der EP 0 540 051 B1 bekannt. Cyclische Guanidine zur Behandlung thromboembolischer Erkrankungen sind z.B. in der WO 97/08165 beschrieben. Aromatische Heterocyclen mit Faktor Xa inhibitorischer Aktivität sind z.B. aus der WO 96/10022 bekannt. Substituierte N- 35 [(Aminoiminomethyl)phenylalkyl]-azaheterocyclalamide als Faktor Xa Inhibitoren sind in WO 96/40679 beschrieben.

Der antithrombotische und antikoagulierende Effekt der erfindungsgemäßigen Verbindungen wird auf die inhibierende Wirkung gegenüber der aktivierte Gerinnungsprotease, bekannt unter dem Namen Faktor Xa, oder auf die Hemmung anderer aktiverter Serinproteasen wie Faktor VIIa, Faktor IXa oder Thrombin zurückgeführt.

5

Faktor Xa ist eine der Proteasen, die in den komplexen Vorgang der Blutgerinnung involviert ist. Faktor Xa katalysiert die Umwandlung von Prothrombin in Thrombin. Thrombin spaltet Fibrinogen in Fibrinmonomere, die nach Quervernetzung elementar zur Thrombusbildung beitragen. Eine Aktivierung von Thrombin kann zum Auftreten von thromboembolischen Erkrankungen führen. Eine Hemmung von Thrombin kann jedoch die in die Thrombusbildung involvierte Fibrinbildung inhibieren.

10

Die Messung der Inhibition von Thrombin kann z.B. nach der Methode von G. F. Cousins et al. in *Circulation* 1996, 94, 1705-1712 erfolgen.

15

Eine Inhibition des Faktors Xa kann somit verhindern, daß Thrombin gebildet wird.

20

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I sowie ihre Salze greifen durch Inhibition des Faktors Xa in den Blutgerinnungsprozeß ein und hemmen so die Entstehung von Thromben.

25

Die Inhibition des Faktors Xa durch die erfindungsgemäßen Verbindungen und die Messung der antikoagulierenden und antithrombotischen Aktivität kann nach üblichen in vitro- oder in vivo-Methoden ermittelt werden.

30

Ein geeignetes Verfahren wird z.B. von J. Hauptmann et al. in *Thrombosis and Haemostasis* 1990, 63, 220-223 beschrieben.

Die Messung der Inhibition von Faktor Xa kann z.B. nach der Methode von T. Hara et al. in *Thromb. Haemostas.* 1994, 71, 314-319 erfolgen.

35

Der Gerinnungsfaktor VIIa initiiert nach Bindung an Tissue Faktor den extrinsischen Teil der Gerinnungskaskade und trägt zur Aktivierung des Faktors X zu Faktor Xa bei. Eine Inhibierung von Faktor VIIa verhindert somit die Entstehung des Faktors Xa und damit eine nachfolgende Thrombinbildung.

5

Die Inhibierung des Faktors VIIa durch die erfindungsgemäßen Verbindungen und die Messung der antikoagulierenden und antithrombotischen Aktivität kann nach üblichen in vitro- oder in vivo-Methoden ermittelt werden. Ein übliches Verfahren zur Messung der Inhibierung von Faktor VIIa wird z.B. von H. F. Ronning et al. in *Thrombosis Research* 1996, 84, 73-81 beschrieben.

15

Der Gerinnungsfaktor IXa wird in der intrinsischen Gerinnungskaskade generiert und ist ebenfalls an der Aktivierung von Faktor X zu Faktor Xa beteiligt. Eine Inhibierung von Faktor IXa kann daher auf andere Weise verhindern, daß Faktor Xa gebildet wird.

20

Die Inhibierung von Faktor IXa durch die erfindungsgemäßen Verbindungen und die Messung der antikoagulierenden und antithrombotischen Aktivität kann nach üblichen in vitro- oder in vivo-Methoden ermittelt werden. Ein geeignetes Verfahren wird z.B. von J. Chang et al. in *Journal of Biological Chemistry* 1998, 273, 12089-12094 beschrieben.

25

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können weiterhin zur Behandlung von Tumoren, Tumorerkrankungen und/oder Tumormetastasen verwendet werden.

30

Ein Zusammenhang zwischen dem Tissuefaktor TF / Faktor VIIa und der Entwicklung verschiedener Krebsarten wurde von T.Taniguchi und N.R.Lemoine in *Biomed. Health Res.* (2000), 41 (Molecular Pathogenesis of Pancreatic Cancer), 57-59, aufgezeigt.

35

Die im nachfolgenden aufgeführten Publikationen beschreiben eine anti-tumorale Wirkung von TF-VII und Faktor Xa Inhibitoren bei verschiedenen Tumorarten:

5 K.M. Donnelly et al. in Thromb. Haemost. 1998; 79: 1041-1047;
E.G. Fischer et al. in J. Clin. Invest. 104: 1213-1221 (1999);
B.M. Mueller et al. in J. Clin. Invest. 101: 1372-1378 (1998);
M.E. Bromberg et al. in Thromb. Haemost. 1999; 82: 88-92

10 Die Verbindungen der Formel I können als Arzneimittelwirkstoffe in der Human- und Veterinärmedizin eingesetzt werden, insbesondere zur Behandlung und Verhütung von thromboembolischen Erkrankungen wie Thrombose, myocardialem Infarkt, Arteriosklerose, Entzündungen, Apoplexie, Angina pectoris, Restenose nach Angioplastie, Claudicatio intermittens, venöse Thrombose, pulmonale Embolie, arterielle Thrombose, myocardiale Ischämie, instabile Angina und auf Thrombose basierender Schlaganfall.

15 Die erfindungsgemäßen Verbindungen werden auch zur Behandlung oder Prophylaxe von atherosklerotischen Erkrankungen wie koronarer arterieller Erkrankung, cerebraler arterieller Erkrankung oder peripherer arterieller Erkrankung eingesetzt.

20 Die Verbindungen werden auch in Kombination mit anderen Thrombolytika bei myocardialem Infarkt eingesetzt, ferner zur Prophylaxe zur Reocclusion nach Thrombolyse, percutaner transluminaler Angioplastie (PTCA) und koronaren Bypass-Operationen.

25 Die erfindungsgemäßen Verbindungen werden ferner verwendet zur Prävention von Rethrombose in der Mikrochirurgie, ferner als Antikoagulantien im Zusammenhang mit künstlichen Organen oder in der Hämodialyse.

30 Die Verbindungen finden ferner Verwendung bei der Reinigung von Kathetern und medizinischen Hilfsmitteln bei Patienten *in vivo*, oder als Antikoagulantien zur Konservierung von Blut, Plasma und anderen Blutprodukten *in vitro*. Die erfindungsgemäßen Verbindungen finden weiterhin Verwendung bei solchen Erkrankungen, bei denen die Blutkoagulation entschei-

35

dend zum Erkrankungsverlauf beträgt oder eine Quelle der sekundären Pathologie darstellt, wie z.B. bei Krebs einschließlich Metastasis, entzündlichen Erkrankungen einschließlich Arthritis, sowie Diabetes.

5 Die erfindungsgemäßen Verbindungen finden weiterhin Verwendung zur Behandlung von Migräne (F.Morales-Asin et al., Headache, 40, 2000, 45-47).

10 Bei der Behandlung der beschriebenen Erkrankungen werden die erfindungsgemäßen Verbindungen auch in Kombination mit anderen thrombo-lytisch wirksamen Verbindungen eingesetzt, wie z.B. mit dem "tissue plasminogen activator" t-PA, modifiziertem t-PA, Streptokinase oder Urokinase. Die erfindungsgemäßen Verbindungen werden mit den anderen genannten Substanzen entweder gleichzeitig oder vorher oder nachher gegeben.

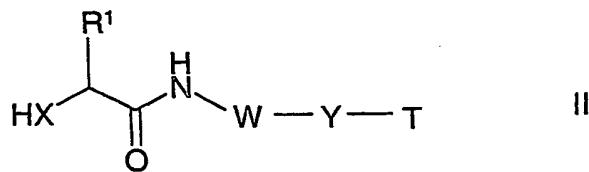
15 Besonders bevorzugt ist die gleichzeitige Gabe mit Aspirin, um ein Neuaufreten der Thrombenbildung zu verhindern.

20 Die erfindungsgemäßen Verbindungen werden auch verwendet in Kombination mit Blutplättchen-Glycoprotein-Rezeptor (IIb/IIIa)-Antagonisten, die die Blutplättchenaggregation inhibieren.

25 Gegenstand der Erfindung sind die Verbindungen der Formel I und ihre Salze sowie ein Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1 sowie ihrer Salze, dadurch gekennzeichnet, daß man

30 a) eine Verbindung der Formel II

35

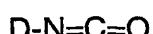


worin

R^1 , T, W, X und Y die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben,

mit einer Verbindung der Formel III

5



III

worin

D die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung hat,

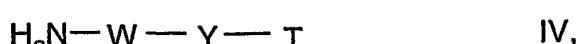
10

umsetzt,

oder

15

b) eine Verbindung der Formel IV

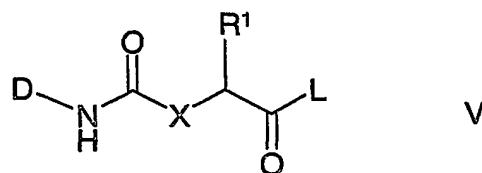


20

worin W, Y und T die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben,

mit einer Verbindung der Formel V

25



30

worin

L Cl, Br, I oder eine freie oder reaktionsfähig funktionell abgewandelte OH-Gruppe bedeutet und

R^1 , X und D die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben,

35

umsetzt,

oder

5 c) einen Rest R¹ in einen anderen Rest R¹ umwandelt, indem man
den Rest R¹ oxidiert
und/oder eine Base oder Säure der Formel I in eines ihrer Salze umwan-
delt.

10 Gegenstand der Erfindung sind auch die optisch aktiven Formen (Stereoi-
somen), die Enantiomeren, die Racemate, die Diastereomeren sowie die
Hydrate und Solvate dieser Verbindungen. Unter Solvate der Verbindun-
gen werden Anlagerungen von inerten Lösungsmittelmolekülen an die
15 Verbindungen verstanden, die sich aufgrund ihrer gegenseitigen Anzie-
hungskraft ausbilden. Solvate sind z.B. Mono- oder Dihydrate oder Alkoho-
late.

20 Unter pharmazeutisch verwendbaren Derivaten versteht man z.B. die Sal-
ze der erfindungsgemäßen Verbindungen als auch sogenannte Prodrug-
Verbindungen.
Unter Prodrug-Derivaten versteht man mit z. B. Alkyl- oder Acylgruppen,
Zuckern oder Oligopeptiden abgewandelte Verbindungen der Formel I, die
25 im Organismus rasch zu den wirksamen erfindungsgemäßen Verbindun-
gen gespalten werden.
Hierzu gehören auch bioabbaubare Polymerderivate der erfindungs-
gemäßen Verbindungen, wie dies z. B. in Int. J. Pharm. 115, 61-67 (1995)
30 beschrieben ist.

35 Gegenstand der Erfindung sind auch Mischungen der erfindungsgemäßen
Verbindungen der Formel I, z.B. Gemische zweier Diastereomerer z.B. im
Verhältnis 1:1, 1:2, 1:3, 1:4, 1:5, 1:10, 1:100 oder 1:1000.
Besonders bevorzugt handelt es sich dabei um Mischungen stereo-
isomerer Verbindungen.

Für alle Reste, die mehrfach auftreten, gilt, daß deren Bedeutungen unabhängig voneinander sind.

5 Vor- und nachstehend haben die Reste bzw. Parameter R¹, D, W, T, X und Y die bei der Formel I angegebenen Bedeutungen, falls nicht ausdrücklich etwas anderes angegeben ist.

10 A bedeutet Alkyl, ist unverzweigt (linear) oder verzweigt, und hat 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 oder 10 C-Atome. A bedeutet vorzugsweise Methyl, weiterhin Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, sek.-Butyl oder tert.-Butyl, ferner auch Pentyl, 1-, 2- oder 3-Methylbutyl, 1,1-, 1,2- oder 2,2-Dimethylpropyl, 15 1-Ethylpropyl, Hexyl, 1-, 2-, 3- oder 4-Methylpentyl, 1,1-, 1,2-, 1,3-, 2,2-, 2,3- oder 3,3-Dimethylbutyl, 1- oder 2-Ethylbutyl, 1-Ethyl-1-methylpropyl, 1-Ethyl-2-methylpropyl, 1,1,2- oder 1,2,2-Trimethylpropyl, weiter bevorzugt z.B. Trifluormethyl.

20 A bedeutet ganz besonders bevorzugt Alkyl mit 1-6 C-Atomen, vorzugsweise Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, sek.-Butyl, tert.-Butyl, Pentyl, Hexyl oder Trifluormethyl.

25 Cycloalkyl hat 3-7 C-Atome und bedeutet vorzugsweise Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cylopentyl, Cyclohexyl oder Cycloheptyl.

30 Hal bedeutet vorzugsweise F, Cl oder Br, aber auch I.

35 Ar bedeutet z.B. Phenyl, o-, m- oder p-Tolyl, o-, m- oder p-Ethylphenyl, o-, m- oder p-Propylphenyl, o-, m- oder p-Isopropylphenyl, o-, m- oder p-tert.-Butylphenyl, o-, m- oder p-Hydroxyphenyl, o-, m- oder p-Nitrophenyl, o-, m- oder p-Aminophenyl, o-, m- oder p-(N-Methylamino)-phenyl, o-, m- oder p-(N-Methylaminocarbonyl)-phenyl, o-, m- oder p-Acetamidophenyl, o-, m- oder p-Methoxyphenyl, o-, m- oder p-Ethoxyphenyl, o-, m- oder p-Ethoxy-carbonylphenyl, o-, m- oder p-(N,N-Dimethylamino)-phenyl, o-, m- oder p-(N,N-Dimethylaminocarbonyl)-phenyl, o-, m- oder p-(N-Ethylamino)-phenyl, o-, m- oder p-(N,N-Diethylamino)-phenyl, o-, m- oder p-Fluorphenyl, o-, m-

oder p-Bromphenyl, o-, m- oder p- Chlorphenyl, o-, m- oder p-(Methylsulfonamido)-phenyl, o-, m- oder p-(Methylsulfonyl)-phenyl, weiter bevorzugt 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- oder 3,5-Difluorphenyl, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- oder 3,5-Dichlorphenyl, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- oder 3,5-Dibromphenyl, 2,4- oder 2,5-Dinitrophenyl, 2,5- oder 3,4-Dimethoxyphenyl, 3-Nitro-4-chlorphenyl, 3-Amino-4-chlor-, 2-Amino-3-chlor-, 2-Amino-4-chlor-, 2-Amino-5-chlor- oder 2-Amino-6-chlorphenyl, 2-Nitro-4-N,N-dimethylamino- oder 3-Nitro-4-N,N-dimethylaminophenyl, 2,3-Diaminophenyl, 2,3,4-, 2,3,5-, 2,3,6-, 2,4,6- oder 3,4,5-Trichlorphenyl, 2,4,6-Trimethoxyphenyl, 2-Hydroxy-3,5-dichlorphenyl, p-Iodphenyl, 3,6-Dichlor-4-amino-phenyl, 4-Fluor-3-chlorphenyl, 2-Fluor-4-bromphenyl, 2,5-Difluor-4-bromphenyl, 3-Brom-6-methoxyphenyl, 3-Chlor-6-methoxyphenyl, 3-Chlor-4-acetamidophenyl, 3-Fluor-4-methoxyphenyl, 3-Amino-6-methylphenyl, 3-Chlor-4-acetamidophenyl oder 2,5-Dimethyl-4-chlorphenyl.

Ar bedeutet vorzugsweise z.B. unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch Hal, A, OR², SO₂A, COOR² oder CN substituiertes Phenyl.

Ar bedeutet insbesondere bevorzugt z.B. unsubstituiertes oder ein- oder zweifach durch Hal, A, OA, SO₂A, SO₂NH₂, COOR² oder CN substituiertes Phenyl, wie z.B. Phenyl, 2-Methylsulfonylphenyl, 2-Aminosulfonylphenyl, 2-, 3- oder 4-Chlorphenyl, 4-Methylphenyl, 4-Bromphenyl, 3-Fluor-4-methoxyphenyl, 4-Trifluormethoxyphenyl, 4-Ethoxyphenyl, 2-Methoxyphenyl, 3-Cyanphenyl oder 4-Ethoxycarbonylphenyl.
Ganz besonders bevorzugt bedeutet Ar unsubstituiertes Phenyl, 4-Chlorphenyl oder 2-Methylsulfonylphenyl.

Unsubstituiertes Het bedeutet z.B. 2- oder 3-Furyl, 2- oder 3-Thienyl, 1-, 2- oder 3-Pyrrolyl, 1-, 2-, 4- oder 5-Imidazolyl, 1-, 3-, 4- oder 5-Pyrazolyl, 2-, 4- oder 5-Oxazolyl, 3-, 4- oder 5-Isoxazolyl, 2-, 4- oder 5-Thiazolyl, 3-, 4- oder 5-Isothiazolyl, 2-, 3- oder 4-Pyridyl, 2-, 4-, 5- oder 6-Pyrimidinyl, weiterhin bevorzugt 1,2,3-Triazol-1-, -4- oder -5-yl, 1,2,4-Triazol-1-, -3- oder 5-yl, 1- oder 5-Tetrazolyl, 1,2,3-Oxadiazol-4- oder -5-yl, 1,2,4-Oxadiazol-3- oder -

5-yl, 1,3,4-Thiadiazol-2- oder -5-yl, 1,2,4-Thiadiazol-3- oder -5-yl, 1,2,3-Thiadiazol-4- oder -5-yl, 3- oder 4-Pyridazinyl, Pyrazinyl, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-Indolyl, 4- oder 5-Isoindolyl, 1-, 2-, 4- oder 5-Benzimidazolyl, 1-, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzopyrazolyl, 2-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzoxazolyl, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzisoxazolyl, 2-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzothiazolyl, 2-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzisothiazolyl, 4-, 5-, 6- oder 7-Benz-2,1,3-oxadiazolyl, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Chinolyl, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Isochinolyl, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Cinnolinyl, 2-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Chinazolinyl, 5- oder 6-Chinoxalinyl, 2-, 3-, 5-, 6-, 7- oder 8-2H-Benzo[1,4]oxazinyl, weiter bevorzugt 1,3-Benzodioxol-5-yl, 1,4-Benzodioxan-6-yl, 2,1,3-Benzothiadiazol-4- oder -5-yl oder 2,1,3-Benzoxadiazol-5-yl.

Die heterocyclischen Reste können auch teilweise oder vollständig hydriert sein.

Het kann also z. B. auch bedeuten 2,3-Dihydro-2-, -3-, -4- oder -5-furyl, 2,5-Dihydro-2-, -3-, -4- oder 5-furyl, Tetrahydro-2- oder -3-furyl, 1,3-Dioxolan-4-yl, Tetrahydro-2- oder -3-thienyl, 2,3-Dihydro-1-, -2-, -3-, -4- oder -5-pyrrolyl, 2,5-Dihydro-1-, -2-, -3-, -4- oder -5-pyrrolyl, 1-, 2- oder 3-Pyrrolidinyl, Tetrahydro-1-, -2- oder -4-imidazolyl, 2,3-Dihydro-1-, -2-, -3-, -4- oder -5-pyrazolyl, Tetrahydro-1-, -3- oder -4-pyrazolyl, 1,4-Dihydro-1-, -2-, -3- oder -4-pyridyl, 1,2,3,4-Tetrahydro-1-, -2-, -3-, -4-, -5- oder -6-pyridyl, 1-, 2-, 3- oder 4-Piperidinyl, 2-, 3- oder 4-Morpholinyl, Tetrahydro-2-, -3- oder -4-pyranyl, 1,4-Dioxanyl, 1,3-Dioxan-2-, -4- oder -5-yl, Hexahydro-1-, -3- oder -4-pyridazinyl, Hexahydro-1-, -2-, -4- oder -5-pyrimidinyl, 1-, 2- oder 3-Piperazinyl, 1,2,3,4-Tetrahydro-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7- oder -8-chinolyl, 1,2,3,4-Tetrahydro-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7- oder -8-isochinolyl, 2-, 3-, 5-, 6-, 7- oder 8-3,4-Dihydro-2H-benzo[1,4]oxazinyl, weiter bevorzugt 2,3-Methylendioxyphenyl, 3,4-Methylendioxyphenyl, 2,3-Ethylendioxyphenyl, 3,4-Ethylendioxyphenyl, 3,4-(Difluormethylendioxy)phenyl, 2,3-Dihydro-benzofuran-5- oder 6-yl, 2,3-(2-Oxo-methylendioxy)-phenyl oder auch 3,4-Dihydro-2H-1,5-benzodioxepin-6- oder -7-yl, ferner bevorzugt 2,3-Dihydro-benzofuranyl oder 2,3-Dihydro-2-oxo-furanyl.

Het bedeutet vorzugsweise einen ein- oder zweikernigen gesättigten, ungesättigten oder aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 2 N-, O- und/oder S-Atomen, der unsubstituiert oder ein- oder zweifach durch Carbonylsauerstoff, OH oder OA substituiert sein kann.

5 Het bedeutet bevorzugt z.B. Furyl, Thienyl, Thiazolyl, Imidazolyl, [2,1,3]-Benzothiadiazolyl, Oxazolyl, Pyridyl, Indolyl, Piperidinyl, Morpholinyl, Tetrahydropyranyl, Piperazinyl, Pyrazinyl, Piperidinyl oder Pyrrolidinyl, gegebenenfalls durch Carbonylsauerstoff substituiert, wie z.B. 3-Oxo-morpholin-4-yl, 2-Oxo-piperidin-1-yl oder 2-Oxo-pyrrolidin-1-yl.

10 Het bedeutet ganz besonders bevorzugt Thienyl, Imidazolyl, Pyridyl, Indolyl, Piperidinyl, Piperazinyl, 2-Oxo-piperazinyl, Morpholinyl, Tetrahydropyran-4-yl, 3-Oxo-morpholin-4-yl, 2-Oxo-2H-pyrazin-1-yl, 2-Oxo-pyrrolidin-1-yl oder 2-Oxo-piperidin-1-yl.

15

Y bedeutet vorzugsweise Het-diyl oder Ar-diyl, besonders bevorzugt unsubstituiertes oder einfach durch A, Cl oder F substituiertes 1,4-Phenylen, ferner auch Pyridin-diyl, vorzugsweise Pyridin-2,5-diyl oder Piperidin-diyl.

20 Y bedeutet insbesondere unsubstituiertes oder einfach durch Methyl, Ethyl, Propyl, Cl oder F substituiertes 1,3- oder 1,4-Phenylen.

Y bedeutet ganz besonders bevorzugt unsubstituiertes oder einfach durch A substituiertes Phenylen.

25

W fehlt vorzugsweise.

30 D bedeutet insbesondere z.B. unsubstituiertes oder ein- oder zweifach durch Hal, A, Hydroxy, Methoxy, Ethoxy, Hydroxycarbonyl, Methoxycarbonyl oder Ethoxycarbonyl substituiertes Phenyl, oder unsubstituiertes oder einfach durch Hal substituiertes Pyridyl.

D bedeutet ganz besonders bevorzugt 4-Chlorphenyl oder 3-Chlor-2-pyridyl.

35

R¹ bedeutet vorzugsweise z.B. Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen, das einfach durch S(O)_mR², SO₂N(R²)₂, SO₃R², S(=O)(=NR²)R², NR²SO₂R², OSO₂R², OSO₂N(R²)₂ oder PO(OR²)₂ substituiert ist, wobei R² vorzugsweise z.B. H oder Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen bedeutet.

5

R² bedeutet vorzugsweise z.B. H oder Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen, ganz besonders bevorzugt H.

10

R³ bedeutet vorzugsweise z.B. H oder Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen, ganz besonders bevorzugt H.

n bedeutet vorzugsweise 0 oder 1.

m bedeutet vorzugsweise 2.

15

T bedeutet vorzugsweise einen einkernigen gesättigten oder ungesättigten Heterocyclus mit 1 bis 2 N- und/oder O- Atomen, der ein- oder zweifach durch Carbonylsauerstoff, OH oder OA substituiert sein kann.

T bedeutet besonders bevorzugt z.B. Piperidin-1-yl, 2-Oxo-piperidin-1-yl, 2-Oxo-pyrrolidin-1-yl, Pyrrolidin-1-yl, 2-Oxo-1*H*-pyridin-1-yl, 3-Oxo-

20

morpholin-4-yl, Morpholin-4-yl, 4-Oxo-1*H*-pyridin-1-yl, 2,6-Dioxo-piperidin-1-yl, 2-Oxo-piperazin-1-yl, 2,6-Dioxo-piperazin-1-yl, 2,5-Dioxo-pyrrolidin-1-yl, 2-Oxo-1,3-oxazolidin-3-yl, 3-Oxo-2*H*-pyridazin-2-yl, 2-Caprolactam-1-yl (= 2-Oxo-azepan-1-yl), 2-Hydroxy-6-oxo-piperazin-1-yl, 2-Methoxy-6-oxo-

25

piperazin-1-yl, 2-Aza-bicyclo[2.2.2]-octan-3-on-2-yl, 5,6-Dihydro-1*H*-pyrimidin-2-oxo-1-yl, 2-Oxo-[1,3]oxazinan-3-yl oder 4*H*-[1,4]Oxazin-4-yl.

30

Ganz besonders bevorzugt ist 2-Oxo-piperidin-1-yl, 2-Oxo-pyrrolidin-1-yl, 3-Oxo-morpholin-4-yl, Morpholin-4-yl, Piperidin-1-yl, Pyrrolidin-1-yl oder 3-Oxo-2*H*-pyridazin-2-yl.

35

Wenn Y 1,4-Piperidinyl bedeutet, dann ist T vorzugsweise auch z.B. R², vorzugsweise z.B. H oder Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen oder Cycloalkyl wie z.B. Isopropyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl.

Die Verbindungen der Formel I können ein oder mehrere chirale Zentren besitzen und daher in verschiedenen stereoisomeren Formen vorkommen. Die Formel I umschließt alle diese Formen.

5

Dementsprechend sind Gegenstand der Erfindung insbesondere diejenigen Verbindungen der Formel I, in denen mindestens einer der genannten Reste eine der vorstehend angegebenen bevorzugten Bedeutungen hat.

10

Einige bevorzugte Gruppen von Verbindungen können durch die folgenden Teilformeln Ia bis In ausgedrückt werden, die der Formel I entsprechen und worin die nicht näher bezeichneten Reste die bei der Formel I angegebene Bedeutung haben, worin jedoch

15

in Ia D unsubstituiertes oder ein- oder zweifach durch Hal, A, OR² oder COOR² substituiertes Phenyl, oder unsubstituiertes oder einfach durch Hal substituiertes Pyridyl bedeutet;

20

in Ib D einfach durch Hal substituiertes Phenyl bedeutet;

in Ic R² H oder Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen bedeutet;

in Id Het einen ein- oder zweikörnigen gesättigten, ungesättigten oder aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 2 N-, O- und/oder S-Atomen, der unsubstituiert oder ein- oder zweifach durch Carbonylsauerstoff, OH oder OA substituiert sein kann, bedeutet;

25

in Ie Y Ar-diyil bedeutet;

30

in If Ar unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch Hal, A, OR², SO₂A, SO₂NH₂, COOR² oder CN substituiertes Phenyl bedeutet;

35

in Ig R¹ Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen, das einfach durch S(O)_mR², SO₂N(R²)₂, SO₃R², S(=O)(=NR²)R², NR²SO₂R², OSO₂R², OSO₂N(R²)₂ oder PO(OR²)₂ substituiert ist, bedeuten;

5	in I _h	X	NH oder O bedeuten;
	in I _i	T	einen ein- oder zweikernigen gesättigten, ungesättigten oder aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 2 N- und/oder O-Atomen, der ein- oder zweifach durch =O, OH oder OA substituiert sein kann, oder N(R ²) ₂
			und falls Y = Piperidin-1,4-diyl, auch R ² oder Cycloalkyl, bedeuten;
10	in I _j	Y	unsubstuiertes oder einfach durch A substituiertes Phenyl bedeutet,
	in I _k	W	fehlt bedeutet;
	in II	D	einfach durch Hal substituiertes Phenyl,
15	R ¹		Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen, das einfach durch S(O) _m R ² , SO ₂ N(R ²) ₂ , SO ₃ R ² , S(=O)(=NR ²)R ² , NR ² SO ₂ R ² , OSO ₂ R ² , OSO ₂ N(R ²) ₂ oder PO(OR ²) ₂ substituiert ist,
	R ²		H oder Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen,
20	W		-(CH ₂) _n -,
	X		NH oder O,
	Y		Ar-diyl,
	T		einen ein- oder zweikernigen gesättigten, ungesättigten oder aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 2 N- und/oder O-Atomen, der ein- oder zweifach durch =O substituiert ist, oder N(R ²) ₂
25			und falls Y = Piperidin-1,4-diyl, auch R ² oder Cycloalkyl,
	A		unverzweigtes oder verzweigtes Alkyl mit 1-10 C-Atomen, worin eine oder zwei CH ₂ -Gruppen durch O- oder S-Atome und/oder durch -CH=CH-Gruppen und/oder auch 1-7 H-Atome durch F ersetzt sein können,
30	Ar		unsubstuiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch Hal, A, OR ² , SO ₂ A, SO ₂ NH ₂ , COOR ² oder CN substituiertes Phenyl,
	Hal		F, Cl, Br oder I,

m 1 oder 2,

n 0, 1 oder 2

bedeuten;

5 in Im D einfach durch Hal substituiertes Phenyl,
 R¹ Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen, das einfach durch
 S(O)_mR², SO₂N(R²)₂, SO₃R², S(=O)(=NR²)R², NR²SO₂R²,
 OSO₂R², OSO₂N(R²)₂ oder PO(OR²)₂ substituiert ist,

10 R² H oder Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen,
 W -(CH₂)_n-,
 X NH oder O,
 Y Ar-diyl,
 T Piperidin-1-yl, 2-Oxo-piperidin-1-yl, 2-Oxo-pyrrolidin-1-yl,
 Pyrrolidin-1-yl, 2-Oxo-1*H*-pyridin-1-yl, 3-Oxo-morpholin-4-
 yl, Morpholin-4-yl, 4-Oxo-1*H*-pyridin-1-yl, 2,6-Dioxo-
 piperidin1-yl, 2-Oxo-piperazin-1-yl, 2,6-Dioxo-piperazin-1-
 yl, 2,5-Dioxo-pyrrolidin-1-yl, 2-Oxo-1,3-oxazolidin-3-yl, 3-
 15 Oxo-2*H*-pyridazin-2-yl, 2-Caprolactam-1-yl (= 2-Oxo-
 azepan-1-yl), 2-Hydroxy-6-oxo-piperazin-1-yl, 2-Methoxy-
 6-oxo-piperazin-1-yl, 2-Aza-bicyclo[2.2.2]-octan-3-on-2-yl,
 5,6-Dihydro-1*H*-pyrimidin-2-oxo-1-yl, 2-Oxo-[1,3]oxazinan-
 20 3-yl oder 4*H*-[1,4]Oxazin-4-yl,
 oder N(R²)₂
 und falls Y = Piperidin-1,4-diyl, auch R² oder Cycloalkyl,
 A unverzweigtes oder verzweigtes Alkyl mit 1-10 C-Atomen,
 worin eine oder zwei CH₂-Gruppen durch O- oder S-Atome
 und/oder durch -CH=CH-Gruppen und/oder auch 1-7 H-
 Atome durch F ersetzt sein können,
 Ar unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch Hal,
 A, OR², SO₂A, SO₂NH₂, COOR² oder CN substituiertes
 35 Phenyl,

Hal F, Cl, Br oder I,

m 1 oder 2,

n 0, 1 oder 2

bedeuten;

5

in In D einfach durch Hal substituiertes Phenyl,

R¹ Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen, das einfach durch S(O)_mR², SO₂N(R²)₂, SO₃R², S(=O)(=NR²)R², NR²SO₂R², 10 OSO₂R², OSO₂N(R²)₂ oder PO(OR²)₂ substituiert ist,

R² H oder Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen,

W -(CH₂)_n-,

X NH oder O,

15 Y unsubstituiertes oder einfach durch A substituiertes Phenylen,

T Piperidin-1-yl, 2-Oxo-piperidin-1-yl, 2-Oxo-pyrrolidin-1-yl, Pyrrolidin-1-yl, 2-Oxo-1*H*-pyridin-1-yl, 3-Oxo-morpholin-4-yl, Morpholin-4-yl, 4-Oxo-1*H*-pyridin-1-yl, 2,6-Dioxo-piperidin-1-yl, 2-Oxo-piperazin-1-yl, 2,6-Dioxo-piperazin-1-yl, 2,5-Dioxo-pyrrolidin-1-yl, 2-Oxo-1,3-oxazolidin-3-yl, 3-Oxo-2*H*-pyridazin-2-yl, 2-Caprolactam-1-yl (= 2-Oxo-azepan-1-yl), 2-Hydroxy-6-oxo-piperazin-1-yl, 2-Methoxy-6-oxo-piperazin-1-yl, 2-Aza-bicyclo[2.2.2]-octan-3-on-2-yl, 20 5,6-Dihydro-1*H*-pyrimidin-2-oxo-1-yl, 2-Oxo-[1,3]oxazinan-3-yl oder 4*H*-[1,4]Oxazin-4-yl, oder N(R²)₂

30 und falls Y = Piperidin-1,4-diyI, auch R² oder Cycloalkyl,

A unverzweigtes oder verzweigtes Alkyl mit 1-10 C-Atomen, worin eine oder zwei CH₂-Gruppen durch O- oder S-Atome und/oder durch -CH=CH-Gruppen und/oder auch 1-7 H-Atome durch F ersetzt sein können,

35 Hal F, Cl, Br oder I,

m 1 oder 2,
n 0, 1 oder 2
bedeuten;

5 sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereo-
isomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.

10 Die Verbindungen der Formel I und auch die Ausgangsstoffe zu ihrer Her-
stellung werden im übrigen nach an sich bekannten Methoden hergestellt,
wie sie in der Literatur (z.B. in den Standardwerken wie Houben-Weyl, Me-
thoden der organischen Chemie, Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart) be-
schrieben sind, und zwar unter Reaktionsbedingungen, die für die genan-
15 nten Umsetzungen bekannt und geeignet sind. Dabei kann man auch von
an sich bekannten, hier nicht näher erwähnten Varianten Gebrauch ma-
chen.

20 Die Ausgangsstoffe können, falls erwünscht, auch *in situ* gebildet werden,
so daß man sie aus dem Reaktionsgemisch nicht isoliert, sondern sofort
weiter zu den Verbindungen der Formel I umsetzt.

25 Verbindungen der Formel I können vorzugsweise erhalten werden, indem
man Verbindungen der Formel II mit Verbindungen der Formel III umsetzt.
Die Umsetzung erfolgt in der Regel in einem inerten Lösungsmittel, in Ge-
genwart eines säurebindenden Mittels vorzugsweise eines Alkali- oder
Erdalkalimetall-hydroxids, -carbonats oder -bicarbonats oder eines ande-
30 ren Salzes einer schwachen Säure der Alkali- oder Erdalkalimetalle, vor-
zugsweise des Kaliums, Natriums, Calciums oder Cäsiums. Auch der Zu-
satz einer organischen Base wie Triethylamin, Dimethylanilin, Pyridin oder
Chinolin kann günstig sein. Die Reaktionszeit liegt je nach den angewen-
deten Bedingungen zwischen einigen Minuten und 14 Tagen, die Reakti-
35 onstemperatur zwischen etwa 0° und 150°, normalerweise zwischen 20°
und 130°.

Als inerte Lösungsmittel eignen sich z.B. Wasser; Kohlenwasserstoffe wie Hexan, Petrolether, Benzol, Toluol oder Xylol; chlorierte Kohlenwasserstoffe wie Trichlorethylen, 1,2-Dichlorethan, Tetrachlorkohlenstoff, Chloroform oder Dichlormethan; Alkohole wie Methanol, Ethanol, Isopropanol, n-Propanol, n-Butanol oder tert.-Butanol; Ether wie Diethylether, Diisopropylether, Tetrahydrofuran (THF) oder Dioxan; Glykolether wie Ethylenglykomonomethyl- oder -monoethylether (Methylglykol oder Ethylglykol), Ethylenglykoldimethylether (Diglyme); Ketone wie Aceton oder Butanon; Amide wie Acetamid, Dimethylacetamid oder Dimethylformamid (DMF); Nitrile wie Acetonitril; Sulfoxide wie Dimethylsulfoxid (DMSO); Schwefelkohlenstoff; Carbonsäuren wie Ameisensäure oder Essigsäure; Nitroverbindungen wie Nitromethan oder Nitrobenzol; Ester wie Ethylacetat oder Gemische der genannten Lösungsmittel.

Die Ausgangsverbindungen der Formeln II und III sind in der Regel bekannt. Sind sie neu, so können sie aber nach an sich bekannten Methoden hergestellt werden.

Verbindungen der Formel I können auch erhalten werden, indem man Verbindungen der Formel IV mit Verbindungen der Formel V umsetzt.

In den Verbindungen der Formel V bedeutet L vorzugsweise Cl, Br, I oder eine reaktionsfähig abgewandelte OH-Gruppe wie z.B. ein aktivierter Ester, ein Imidazolid oder Alkylsulfonyloxy mit 1-6 C-Atomen (bevorzugt Methylsulfonyloxy oder Trifluormethylsulfonyloxy) oder Arylsulfonyloxy mit 6-10 C-Atomen (bevorzugt Phenyl- oder p-Tolylsulfonyloxy).

Derartige Reste zur Aktivierung der Carboxygruppe in typischen Acylierungsreaktionen sind in der Literatur (z.B. in den Standardwerken wie Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart;) beschrieben.

Aktivierte Ester werden zweckmäßig in situ gebildet, z. B. durch Zusatz von HOEt oder N-Hydroxysuccinimid.

Die Umsetzung erfolgt in der Regel in einem inerten Lösungsmittel, in Ge-
genwart eines säurebindenden Mittels vorzugsweise eines Alkali- oder
5 Erdalkalimetall-hydroxids, -carbonats oder -bicarbonats oder eines ande-
ren Salzes einer schwachen Säure der Alkali- oder Erdalkalimetalle, vor-
zugsweise des Kaliums, Natriums, Calciums oder Cäsiums. Auch der Zu-
satz einer organischen Base wie Triethylamin, Dimethylanilin, Pyridin oder
10 Chinolin oder eines Überschusses der Aminkomponente der Formel IV
kann günstig sein. Die Reaktionszeit liegt je nach den angewendeten Be-
dingungen zwischen einigen Minuten und 14 Tagen, die Reaktions-
temperatur zwischen etwa 0° und 150°, normalerweise zwischen 20° und
15 130°.

Als inerte Lösungsmittel eignen sich z.B. Kohlenwasserstoffe wie Hexan,
Petrolether, Benzol, Toluol oder Xylool; chlorierte Kohlenwasserstoffe wie
Trichlorethylen, 1,2-Dichlorethan, Tetrachlorkohlenstoff, Chloroform oder
Dichlormethan; Alkohole wie Methanol, Ethanol, Isopropanol, n-Propanol,
20 n-Butanol oder tert.-Butanol; Ether wie Diethylether, Diisopropylether, Te-
trahydrofuran (THF) oder Dioxan; Glykolether wie Ethylenglykolmono-
methyl- oder -monoethylether (Methylglykol oder Ethylglykol), Ethylengly-
koldimethylether (Diglyme); Ketone wie Aceton oder Butanon; Amide wie
25 Acetamid, Dimethylacetamid oder Dimethylformamid (DMF); Nitrile wie
Acetonitril; Sulfoxide wie Dimethylsulfoxid (DMSO); Schwefelkohlenstoff;
Carbonsäuren wie Ameisensäure oder Essigsäure; Nitroverbindungen wie
Nitromethan oder Nitrobenzol; Ester wie Ethylacetat oder Gemische der
genannten Lösungsmittel.

30 Verbindungen der Formel I können auch erhalten werden, indem man
Verbindungen der Formel I aus einem ihrer funktionellen Derivate durch
Behandeln mit einem solvolysierenden oder hydrogenolysierenden Mittel
in Freiheit setzt.

35

Bevorzugte Ausgangsstoffe für die Solvolyse bzw. Hydrogenolyse sind solche, die sonst der Formel I entsprechen, aber anstelle einer oder mehrerer freier Amino- und/oder Hydroxygruppen entsprechende geschützte Amino- und/oder Hydroxygruppen enthalten, vorzugsweise solche, die anstelle eines H-Atoms, das mit einem N-Atom verbunden ist, eine Aminoschutzgruppe tragen, insbesondere solche, die anstelle einer HN-Gruppe eine R'-N-Gruppe tragen, worin R' eine Aminoschutzgruppe bedeutet, und/oder solche, die anstelle des H-Atoms einer Hydroxygruppe eine Hydroxyschutzgruppe tragen, z.B. solche, die der Formel I entsprechen, jedoch anstelle einer Gruppe -COOH eine Gruppe -COOR" tragen, worin R" eine Hydroxyschutzgruppe bedeutet.

Es können auch mehrere - gleiche oder verschiedene - geschützte Amino- und/oder Hydroxygruppen im Molekül des Ausgangsstoffes vorhanden sein. Falls die vorhandenen Schutzgruppen voneinander verschieden sind, können sie in vielen Fällen selektiv abgespalten werden.

Der Ausdruck "Aminoschutzgruppe" ist allgemein bekannt und bezieht sich auf Gruppen, die geeignet sind, eine Aminogruppe vor chemischen Umsetzungen zu schützen (zu blockieren), die aber leicht entfernbare sind, nachdem die gewünschte chemische Reaktion an anderen Stellen des Moleküls durchgeführt worden ist. Typisch für solche Gruppen sind insbesondere unsubstituierte oder substituierte Acyl-, Aryl-, Aralkoxymethyl- oder Aralkylgruppen. Da die Aminoschutzgruppen nach der gewünschten Reaktion (oder Reaktionsfolge) entfernt werden, ist ihre Art und Größe im übrigen nicht kritisch; bevorzugt werden jedoch solche mit 1-20, insbesondere 1-8 C-Atomen. Der Ausdruck "Acylgruppe" ist im Zusammenhang mit dem vorliegenden Verfahren in weitestem Sinne aufzufassen. Er umschließt von aliphatischen, araliphatischen, aromatischen oder heterocyclischen Carbonsäuren oder Sulfonsäuren abgeleitete Acylgruppen sowie insbesondere Alkoxy carbonyl-, Aryloxy carbonyl- und vor allem Aralkoxy carbonylgruppen. Beispiele für derartige Acylgruppen sind Alkanoyl wie Acetyl, Propionyl, Butyryl; Aralkanoyl wie Phenylacetyl; Aroyl wie Benzoyl

oder Toluyl; Aryloxyalkanoyl wie POA; Alkoxy carbonyl wie Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl, 2,2,2-Trichlorethoxycarbonyl, BOC (tert.-Butyloxycarbonyl), 2-Iodethoxycarbonyl; Aralkyloxycarbonyl wie CBZ ("Carbobenzoxy"), 4-Methoxybenzyloxycarbonyl, Fmoc; Arylsulfonyl wie Mtr. Bevorzugte Aminoschutzgruppen sind BOC und Mtr, ferner CBZ, Fmoc, Benzyl und Acetyl.

Das In-Freiheit-Setzen der Verbindungen der Formel I aus ihren funktionellen Derivaten gelingt - je nach der benutzten Schutzgruppe - z. B. mit starken Säuren, zweckmäßig mit TFA oder Perchlorsäure, aber auch mit anderen starken anorganischen Säuren wie Salzsäure oder Schwefelsäure, starken organischen Carbonsäuren wie Trichloressigsäure oder Sulfonsäuren wie Benzol- oder p-Toluolsulfonsäure. Die Anwesenheit eines zusätzlichen inerten Lösungsmittels ist möglich, aber nicht immer erforderlich. Als inerte Lösungsmittel eignen sich vorzugsweise organische, beispielsweise Carbonsäuren wie Essigsäure, Ether wie Tetrahydrofuran oder Dioxan, Amide wie DMF, halogenierte Kohlenwasserstoffe wie Dichlormethan, ferner auch Alkohole wie Methanol, Ethanol oder Isopropanol, sowie Wasser. Ferner kommen Gemische der vorgenannten Lösungsmittel in Frage. TFA wird vorzugsweise im Überschuß ohne Zusatz eines weiteren Lösungsmittels verwendet, Perchlorsäure in Form eines Gemisches aus Essigsäure und 70 %iger Perchlorsäure im Verhältnis 9:1. Die Reaktionstemperaturen für die Spaltung liegen zweckmäßig zwischen etwa 0 und etwa 50°, vorzugsweise arbeitet man zwischen 15 und 30° (Raumtemperatur).

Die Gruppen BOC, OBut und Mtr können z. B. bevorzugt mit TFA in Dichlormethan oder mit etwa 3 bis 5n HCl in Dioxan bei 15-30° abgespalten werden, die Fmoc-Gruppe mit einer etwa 5- bis 50 %igen Lösung von Dimethylamin, Diethylamin oder Piperidin in DMF bei 15-30°.

Hydrogenolytisch entfernbare Schutzgruppen (z. B. CBZ, Benzyl oder die Freisetzung der Amidinogruppe aus ihrem Oxadiazolderivat) können z. B.

durch Behandeln mit Wasserstoff in Gegenwart eines Katalysators (z. B. eines Edelmetallkatalysators wie Palladium, zweckmäßig auf einem Träger wie Kohle) abgespalten werden. Als Lösungsmittel eignen sich dabei die oben angegebenen, insbesondere z. B. Alkohole wie Methanol oder Ethanol oder Amide wie DMF. Die Hydrogenolyse wird in der Regel bei Temperaturen zwischen etwa 0 und 100° und Drucken zwischen etwa 1 und 200 bar, bevorzugt bei 20-30° und 1-10 bar durchgeführt. Eine Hydrogenolyse der CBZ-Gruppe gelingt z. B. gut an 5 bis 10 %igem Pd/C in Methanol oder mit Ammoniumformiat (anstelle von Wasserstoff) an Pd/C in Methanol/DMF bei 20-30°.

Als inerte Lösungsmittel eignen sich z.B. Kohlenwasserstoffe wie Hexan, Petrolether, Benzol, Toluol oder Xylool; chlorierte Kohlenwasserstoffe wie Trichlorethylen, 1,2-Dichlorethan, Tetrachlorkohlenstoff, Trifluormethylbenzol, Chloroform oder Dichlormethan; Alkohole wie Methanol, Ethanol, Isopropanol, n-Propanol, n-Butanol oder tert.-Butanol; Ether wie Diethylether, Diisopropylether, Tetrahydrofuran (THF) oder Dioxan; Glykolether wie Ethylenglykolmonomethyl- oder -monoethylether (Methylglykol oder Ethylglykol), Ethylenglykoldimethylether (Diglyme); Ketone wie Aceton oder Butanon; Amide wie Acetamid, Dimethylacetamid, N-Methylpyrrolidon (NMP) oder Dimethylformamid (DMF); Nitrile wie Acetonitril; Sulfoxide wie Dimethylsulfoxid (DMSO); Schwefelkohlenstoff; Carbonsäuren wie Ameisensäure oder Essigsäure; Nitroverbindungen wie Nitromethan oder Nitrobenzol; Ester wie Ethylacetat oder Gemische der genannten Lösungsmittel.

Die Biphenyl-SO₂NH₂-Gruppe wird vorzugsweise in Form ihres tert.-Butylderivates eingesetzt. Die Abspaltung der tert.-Butylgruppe erfolgt z.B. mit TFA mit oder ohne Zusatz eines inerten Lösungsmittels, vorzugsweise unter Zusatz einer geringen Menge an Anisol (1-10 Vol %).

Es ist ferner möglich, eine Verbindung der Formel I in eine andere Verbindung der Formel I umzuwandeln, indem man einen oder mehrere

Rest(e) R^1 , D, E und/oder W in einen oder mehrere Rest(e) R^1 , D, Y, und/oder T umwandelt, z.B. indem man eine Aminogruppe acyliert oder Nitrogruppen (beispielsweise durch Hydrierung an Raney-Nickel oder Pd-Kohle in einem inerten Lösungsmittel wie Methanol oder Ethanol) zu 5 Aminogruppen reduziert.

Ester können z.B. mit Essigsäure oder mit NaOH oder KOH in Wasser, Wasser-THF oder Wasser-Dioxan bei Temperaturen zwischen 0 und 100° 10 verseift werden.

Ferner kann man freie Aminogruppen in üblicher Weise mit einem Säure-chlorid oder -anhydrid acylieren oder mit einem unsubstituierten oder substituierten Alkylhalogenid alkylieren, zweckmäßig in einem inerten Lösungsmittel wie Dichlormethan oder THF und /oder in Gegenwart einer 15 Base wie Triethylamin oder Pyridin bei Temperaturen zwischen -60 und +30°.

20 Bedeutet Y 1,4-Piperidinyl, so kann die Alkylierung des Piperidin-Stickstoffs nach üblichen Methoden der reduktiven Aminierung erfolgen.

Eine Base der Formel I kann mit einer Säure in das zugehörige Säure-additionssalz übergeführt werden, beispielsweise durch Umsetzung äquivalenter Mengen der Base und der Säure in einem inerten Lösungsmittel 25 wie Ethanol und anschließendes Eindampfen. Für diese Umsetzung kommen insbesondere Säuren in Frage, die physiologisch unbedenkliche Salze liefern. So können anorganische Säuren verwendet werden, z.B. 30 Schwefelsäure, Salpetersäure, Halogenwasserstoffsäuren wie Chlorwasserstoffsäure oder Bromwasserstoffsäure, Phosphorsäuren wie Orthophosphorsäure, Sulfaminsäure, ferner organische Säuren, insbesondere aliphatische, alicyclische, araliphatische, aromatische oder heterocyclische 35 ein- oder mehrbasige Carbon-, Sulfon- oder Schwefelsäuren, z.B. Ameisensäure, Essigsäure, Propionsäure, Pivalinsäure, Diethylessigsäure, Ma-

Ionsäure, Bernsteinsäure, Pimelinsäure, Fumarsäure, Maleinsäure, Milchsäure, Weinsäure, Äpfelsäure, Citronensäure, Gluconsäure, Ascorbinsäure, Nicotinsäure, Isonicotinsäure, Methan- oder Ethansulfonsäure,

5 Ehandisulfonsäure, 2-Hydroxyethansulfonsäure, Benzolsulfonsäure, p-Toluolsulfonsäure, Naphthalin-mono- und -disulfonsäuren, Laurylschwefelsäure. Salze mit physiologisch nicht unbedenklichen Säuren, z.B. Pikrate, können zur Isolierung und /oder Aufreinigung der Verbindungen der Formel I verwendet werden.

10 Andererseits können Verbindungen der Formel I mit Basen (z.B. Natrium- oder Kaliumhydroxid oder -carbonat) in die entsprechenden Metall-, insbesondere Alkalimetall- oder Erdalkalimetall-, oder in die entsprechenden Ammoniumsalze umgewandelt werden.

15 Auch physiologisch unbedenkliche organische Basen, wie z.B. Ethanolamin können verwendet werden.

20 Erfindungsgemäße Verbindungen der Formel I können aufgrund ihrer Molekülstruktur chiral sein und können dementsprechend in verschiedenen enantiomeren Formen auftreten. Sie können daher in racemischer oder in optisch aktiver Form vorliegen.

25 Da sich die pharmazeutische Wirksamkeit der Racemate bzw. der Stereoisomeren der erfindungsgemäßen Verbindungen unterscheiden kann, kann es wünschenswert sein, die Enantiomere zu verwenden. In diesen Fällen kann das Endprodukt oder aber bereits die Zwischenprodukte in enantiomere Verbindungen, durch dem Fachmann bekannte chemische 30 oder physikalische Maßnahmen, aufgetrennt oder bereits als solche bei der Synthese eingesetzt werden.

35 Im Falle racemischer Amine werden aus dem Gemisch durch Umsetzung mit einem optisch aktiven Trennmittel Diastereomere gebildet. Als Trennmittel eignen sich z.B. optisch aktive Säuren, wie die R- und S-Formen von

Weinsäure, Diacetylweinsäure, Dibenzoylweinsäure, Mandelsäure, Äpfelsäure, Milchsäure, geeignet N-geschützte Aminosäuren (z.B. N-Benzoylprolin oder N-Benzolsulfonylprolin) oder die verschiedenen optisch aktiven Camphersulfonsäuren. Vorteilhaft ist auch eine chromatographische
5 Enantiomerentrennung mit Hilfe eines optisch aktiven Trennmittels (z.B. Dinitrobenzoylphenylglycin, Cellulosetriacetat oder andere Derivate von Kohlenhydraten oder auf Kieselgel fixierte chiral derivatisierte Methacrylatpolymere). Als Laufmittel eignen sich hierfür wässrige oder alkoholische
10 Lösungsmittelgemische wie z.B. Hexan/Isopropanol/ Acetonitril z.B. im Verhältnis 82:15:3.

Gegenstand der Erfindung ist ferner die Verwendung der Verbindungen der Formel I und/oder ihrer physiologisch unbedenklichen Salze zur Herstellung pharmazeutischer Zubereitungen, insbesondere auf nicht-chemisch Wege. Hierbei können sie zusammen mit mindestens einem festen, flüssigen und/oder halbflüssigen Träger- oder Hilfsstoff und gegebenenfalls in Kombination mit einem oder mehreren weiteren Wirkstoffen
20 in eine geeignete Dosierungsform gebracht werden.

Gegenstand der Erfindung sind ferner Arzneimittel, enthaltend mindestens eine Verbindung der Formel I und/oder ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen, sowie gegebenenfalls Träger- und/oder Hilfsstoffe.
25

Diese Arzneimittel können in der Human- oder Veterinärmedizin verwendet werden. Als Trägerstoffe kommen organische oder anorganische Substanzen in Frage, die sich für die enterale (z.B. orale), parenterale oder topische Applikation eignen und mit den neuen Verbindungen nicht reagieren, beispielsweise Wasser, pflanzliche Öle, Benzylalkohole, Alkylenglykole, Polyethylenglykole, Glycerintriacetat, Gelatine, Kohlehydrate wie Lactose oder Stärke, Magnesiumstearat, Talk, Vaseline. Zur oralen Anwendung dienen insbesondere Tabletten, Pillen, Dragees, Kapseln, Pulver, Granula-
30
35

te, Sirupe, Säfte oder Tropfen, zur rektalen Anwendung Suppositorien, zur parenteralen Anwendung Lösungen, vorzugsweise ölige oder wässrige Lösungen, ferner Suspensionen, Emulsionen oder Implantate, für die topische Anwendung Salben, Cremes oder Puder oder auch als Nasenspray.

5 Die neuen Verbindungen können auch lyophilisiert und die erhaltenen Lyophilisate z.B. zur Herstellung von Injektionspräparaten verwendet werden. Die angegebenen Zubereitungen können sterilisiert sein und/oder Hilfsstoffe wie Gleit-, Konservierungs-, Stabilisierungs- und/oder Netzmittel, Emulgatoren, Salze zur Beeinflussung des osmotischen Druckes, Puffersubstanzen, Farb-, Geschmacks- und /oder mehrere weitere Wirkstoffe enthalten, z.B. ein oder mehrere Vitamine.

10

15 Die Verbindungen der Formel I und ihre physiologisch unbedenklichen Salze können bei der Bekämpfung und Verhütung von thromboembolischen Erkrankungen wie Thrombose, myocardialem Infarkt, Arteriosklerose, Entzündungen, Apoplexie, Angina pectoris, Restenose nach Angioplastie, Claudicatio intermittens, Tumoren, Tumorerkrankungen

20 und/oder Tumormetastasen verwendet werden.

25 Dabei werden die erfindungsgemäßen Substanzen in der Regel vorzugsweise in Dosierungen zwischen etwa 1 und 500 mg, insbesondere zwischen 5 und 100 mg pro Dosierungseinheit verabreicht. Die tägliche Dosierung liegt vorzugsweise zwischen etwa 0,02 und 10 mg/kg Körpergewicht. Die spezielle Dosis für jeden Patienten hängt jedoch von den verschiedenen Faktoren ab, beispielsweise von der Wirksamkeit der eingesetzten speziellen Verbindung, vom Alter, Körpergewicht, allgemeinen Gesundheitszustand, Geschlecht, von der Kost, vom Verabreichungszeitpunkt und -weg, von der Ausscheidungsgeschwindigkeit, Arzneistoffkombination und Schwere der jeweiligen Erkrankung, welcher die Therapie gilt.

30 Die orale Applikation ist bevorzugt.

35

Gegenstand der Erfindung sind ferner Arzneimittel enthaltend mindestens eine Verbindung der Formel I und/oder ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen, und mindestens einen weiteren Arzneimittelwirkstoff.

5

Gegenstand der Erfindung ist auch ein Set (Kit), bestehend aus getrennten Packungen von

- (a) einer wirksamen Menge an einer Verbindung der Formel I und/oder ihrer pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen, und
- (b) einer wirksamen Menge eines weiteren Arzneimittelwirkstoffs.

15

Das Set enthält geeignete Behälter, wie Schachteln oder Kartons, individuelle Flaschen, Beutel oder Ampullen. Das Set kann z.B. separate Ampullen enthalten, in denen jeweils eine wirksame Menge an einer Verbindung der Formel I und/oder ihrer pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen,

20

und einer wirksamen Menge eines weiteren Arzneimittelwirkstoffs gelöst oder in lyophylisierter Form vorliegt.

25

Gegenstand der Erfindung ist ferner die Verwendung von Verbindungen der Formel I und/oder ihrer pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen,

30

zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Thrombosen, myocardialem Infarkt, Arteriosklerose, Entzündungen, Apoplexie, Angina pectoris, Restenose nach Angioplastie, Claudicatio intermittens, Migräne, Tumoren, Tumorerkrankungen und/oder Tumormetastasen, in Kombination mit mindestens einem weiteren Arzneimittelwirkstoff.

35

Vor- und nachstehend sind alle Temperaturen in °C angegeben. In den nachfolgenden Beispielen bedeutet "übliche Aufarbeitung": Man gibt, falls erforderlich, Wasser hinzu, stellt, falls erforderlich, je nach Konstitution des Endprodukts auf pH-Werte zwischen 2 und 10 ein, extrahiert mit Ethylacetat oder Dichlormethan, trennt ab, trocknet die organische Phase über Natriumsulfat, dampft ein und reinigt durch Chromatographie an Kieselgel und /oder durch Kristallisation. Rf-Werte an Kieselgel; Laufmittel: Ethylacetat/Methanol 9:1.

5

10 Massenspektrometrie (MS): EI (Elektronenstoß-Ionisation) M^+
 ESI (Electrospray Ionization) $(M+H)^+$
 FAB (Fast Atom Bombardment) $(M+H)^+$

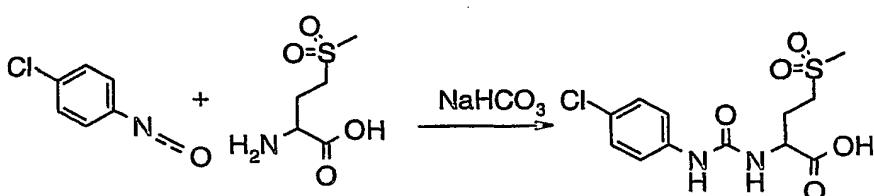
15

Beispiel 1

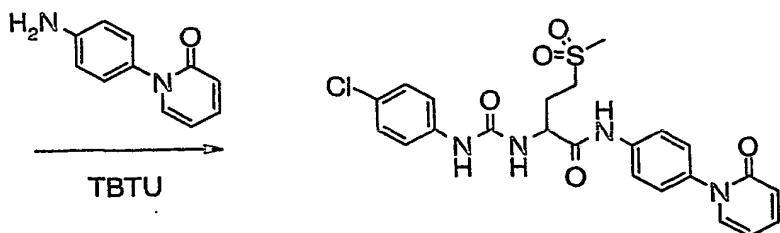
20

Die Herstellung von 2-[3-(4-Chlorphenyl)-ureido]-N-[4-(2-oxo-2H-pyridin-1-yl)-phenyl]-4-methansulfonyl-butyramid erfolgt analog nachstehendem Schema:

25



30



35

1.1 Eine Lösung von 9.24 g (110 mmol) Natriumhydrogencarbonat und 5.0 g (27.6 mmol) 2-Amino-4-methansulfonylbuttersäure in 50 ml Wasser wird auf 80° C erhitzt und 8.45 g (55.0 mmol) 4-Chlorphenylisocyanat zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird 1 Stunde bei dieser Temperatur ge-
5 röhrt. Man lässt abkühlen und filtriert den entstandenen Niederschlag ab. Das Filtrat wird mit 1 N HCl angesäuert und der entstandene Niederschlag abfiltriert und getrocknet: 2-[3-(4-Chlorphenyl)-ureido]-4-methansulfonylbuttersäure als farbloser Feststoff; ESI 335.

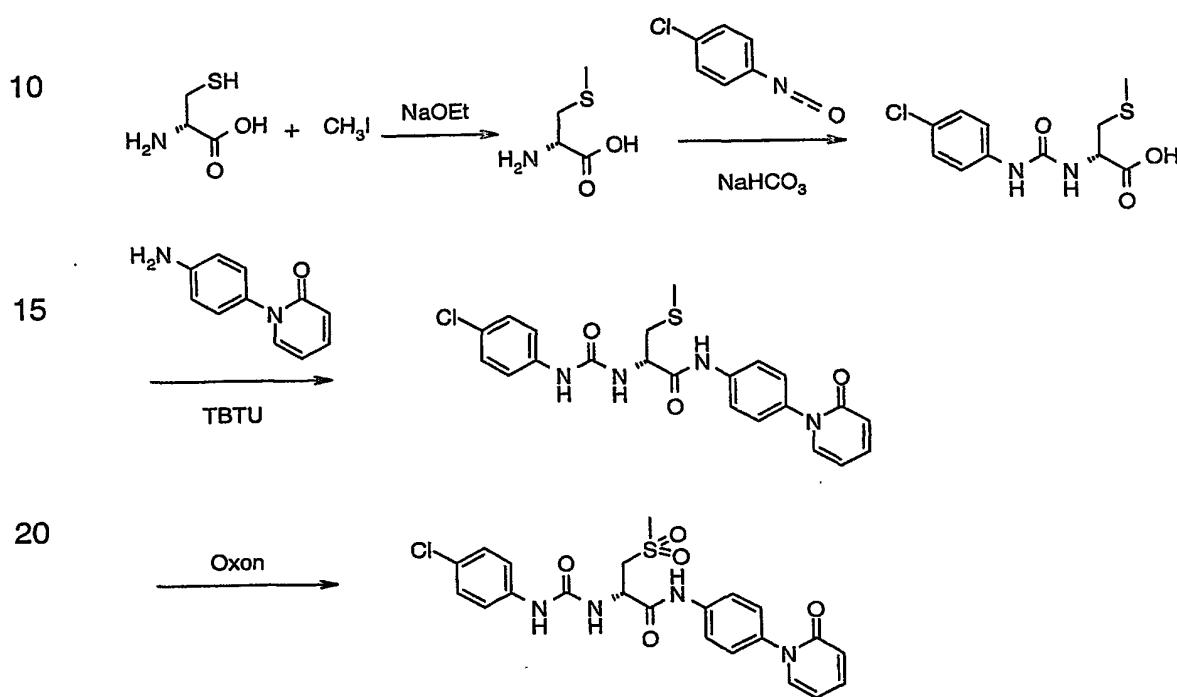
10 1.2 Eine Lösung von 167 mg (0.500 mmol) 2-[3-(4-Chlorphenyl)-ureido]-4-methansulfonylbuttersäure und 93.1 mg (0.500 mmol) 1-(4-Amino-phenyl)-1*H*-pyridin-2-on in 1 ml DMF wird mit 209 mg (0.650 mmol) [(Benzotriazol-1-yloxy)-dimethylamino-methylen]-dimethylammonium-
15 tetrafluoroborat (TBTU) versetzt und 24 Stunden bei Raumtemperatur ge- röhrt. Das Reaktionsgemisch wird auf gesättigte Natriumhydrogencarbonatlösung gegeben, der entstandene Niederschlag abfiltriert und getrocknet: 2-[3-(4-Chlorphenyl)-ureido]-*N*-[4-(2-oxo-2*H*-pyridin-1-yl)-phenyl]-
20 4-methansulfonyl-butyramid ("1A") als farbloser Feststoff; ESI 503.

Analog werden die nachstehenden Verbindungen erhalten

25 2-[3-(4-Chlorphenyl)-ureido]-*N*-[4-(2-oxo-2*H*-pyrazin-1-yl)-phenyl]-4- methansulfonyl-butyramid ("1B"), ESI 504;
2-[3-(4-Chlorphenyl)-ureido]-*N*-[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-4- methansulfonyl-butyramid ("1C"), ESI 509;
30 (R)-2-[3-(4-Chlorphenyl)-ureido]-*N*-[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-4- methansulfonyl-butyramid ("2C"), ESI 509;
(R)-2-[3-(4-Chlorphenyl)-ureido]-*N*-[4-(2-oxo-2*H*-pyridin-1-yl)-phenyl]-4- methansulfonyl-butyramid ("2D"), ESI 503;
35 (R)-2-[3-(4-Chlorphenyl)-ureido]-*N*-[3-methyl-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)- phenyl]-4-methansulfonyl-butyramid, ESI 523;

Beispiel 2

Die Herstellung von (R)-2-[3-(4-Chlorphenyl)-ureido]-N-[4-(2-oxo-2H-pyridin-1-yl)-phenyl]-3-methansulfonyl-propionamid erfolgt analog nach-5 stehendem Schema:



2.1 Eine Suspension von 25 g (142 mmol) D-Cystein-hydrochlorid Hydrat in 350 ml Ethanol wird nach und nach unter Rühren mit 13.0 g (565 mmol) Natrium versetzt. Nachdem das Natrium aufgelöst ist, wird 10.0 ml (160 mmol) Methyliodid zugetropft. Nach weiteren 30 min Rühren bei Raumtemperatur wird zu dem Reaktionsgemisch Wasser gegeben, bis eine klare Lösung entsteht. Dann wird Essigsäure bis zum Erreichen eines pH von 6 zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird im Vakuum auf ein Volumen von ca. 200 ml eingedampft und auf 5° C abgekühlt. Der entstandene Niederschlag wird abfiltriert: (R)-2-Amino-3-methylsulfonyl-35 propionsäure im Gemisch mit Natriumacetat (Gewichtsverhältnis 35 : 65)

als farbloser Feststoff; ESI 136.

2.2 Eine Lösung von 18.0 g (214 mmol) Natriumhydrogencarbonat und
13.8 g (35.7 mmol) 35%ige (R)-2-Amino-3-methylsulfanylpropionsäure in
5 200 ml Wasser wird auf 80° C erhitzt und 11.0 g (71.6 mmol) 4-
Chlorphenylisocyanat zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird 1 Stunde
bei dieser Temperatur gerührt. Man lässt abkühlen und filtriert den ent-
standenen Niederschlag ab. Das Filtrat wird mit 1 N HCl angesäuert und
10 der entstandene Niederschlag abfiltriert und getrocknet: (R)-2-[3-(4-
Chlorphenyl)-ureido]-3-methylsulfanyl-propionsäure als leicht grünlicher
Feststoff; ESI 289.

15 2.3 Eine Lösung von 1.00 g (3.46 mmol) : (R)-2-[3-(4-Chlorphenyl)-
ureido]-3-methylsulfanyl-propionsäure und 640 mg (3.44 mmol) 1-(4-
Amino-phenyl)-1*H*-pyridin-2-on in 5 ml DMF wird mit 1.440 g (4.49 mmol)
20 [(Benzotriazol-1-yloxy)-dimethylamino-methylen]-dimethylammonium-
tetrafluoroborat (TBTU) versetzt und 24 Stunden bei Raumtemperatur ge-
rührt. Das Reaktionsgemisch wird auf gesättigte Natriumhydrogencarbo-
natlösung gegeben, der entstandene Niederschlag abfiltriert und ge-
trocknet: (R)-2-[3-(4-Chlorphenyl)-ureido]-3-methylsulfanyl-*N*-[4-(2-oxo-2*H*-
pyridin-1-yl)-phenyl]-propionamid als farbloser Feststoff; ESI 457.

25 2.4 Eine Lösung von 200 mg (0.438 mmol) (R)-2-[3-(4-Chlorphenyl)-
ureido]-3-methylsulfanyl-*N*-[4-(2-oxo-2*H*-pyridin-1-yl)-phenyl]-propionamid
30 in 10 ml Methanol wird mit einer Lösung von 400 mg Oxon in 6 ml Wasser
versetzt und das Reaktionsgemisch 48 Stunden bei Raumtemperatur ge-
rührt. Das Reaktionsgemisch wird auf Wasser gegeben und der entstan-
dene Niederschlag abfiltriert und getrocknet: (R)-2-[3-(4-Chlorphenyl)-
ureido]-*N*-[4-(2-oxo-2*H*-pyridin-1-yl)-phenyl]-3-methansulfonyl-propionamid
35 als farbloser Feststoff ("2A"); ESI 489.

Analog werden die nachstehenden Verbindungen erhalten

(S)-2-[3-(4-Chlorphenyl)-ureido]-N-[4-(2-oxo-2H-pyridin-1-yl)-phenyl]-
3-methansulfonyl-propionamid;

5 (S)-2-[3-(4-Chlorphenyl)-ureido]-N-[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-
3-methansulfonyl-propionamid, ("2B"), ESI 495;

(R)-2-[3-(4-Chlorphenyl)-ureido]-N-[3-methyl-4-(3-oxo-morpholin-4-
yl)-phenyl]-3-methansulfonyl-propionamid, ESI 509;

10 (R)-2-[3-(4-Chlorphenyl)-ureido]-N-[4-(2-oxo-[1,3]oxazinan-3-yl)-
phenyl]-3-methansulfonyl-propionamid, ESI 495.

Beispiel 3

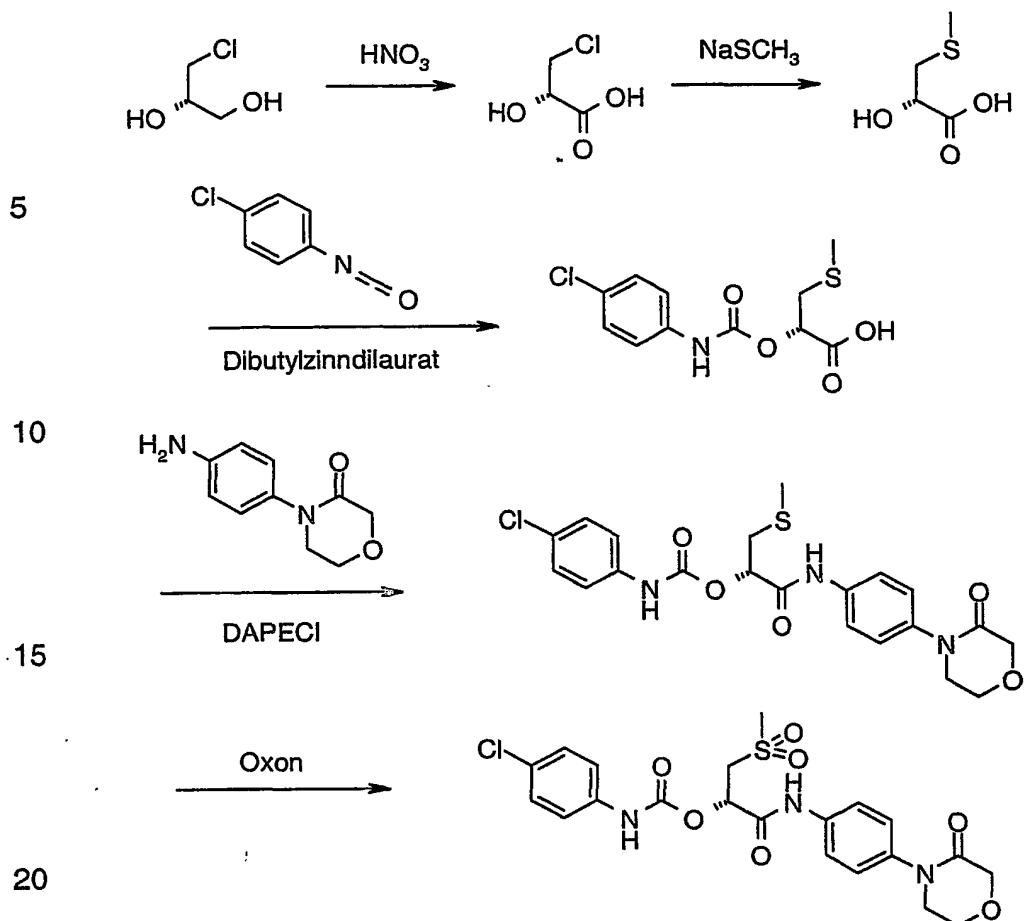
15 Die Herstellung von (R)-2-[N-(4-Chlorphenyl)-carbamoyloxy]-N-[4-(3-oxo-
morpholin-4-yl)-phenyl]-3-methansulfonyl-propionamid erfolgt analog nach-
stehendem Schema:

20

25

30

35



3.1 24 g (217 mmol) (S)-3-Chlor-1,2-propandiol wird in 60 ml auf 0° C gehaltener 65%iger Salpetersäure gelöst. Die Lösung wird 30 min auf 70° C und anschließend 15 min auf 100° C erhitzt. Man lässt das Reaktionsgemisch abkühlen, gibt 15 g Natriumhydrogencarbonat zu und extrahiert mit tert.-Butylmethylether. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet, eingedampft und der Rückstand aus Chloroform umkristallisiert: (R)-3-Chlor-2-hydroxypropionsäure als farblose Nadeln vom Schmpkt. 93° C, ESI 125.

3.2 Eine Lösung von 5.00 g (40.2 mmol) (R)-3-Chlor-2-hydroxypropionsäure in 80 ml Methanol wird mit 11.2 g (160 mmol) Natriummethanthiolat versetzt und 18 Stunden zum Sieden erhitzt. Das Reakti-

onsgemisch wird filtriert und das Filtrat eingedampft. Der Rückstand wird mit 2 N HCl angesäuert und mit Ethylacetat extrahiert. Die organische Phase wird eingedampft: (R)-2-Hydroxy-3-methylsulfanylpropionsäure als gelbliches Öl; ESI 137.

5

3.3 Eine Lösung von 3.70 g (27.2 mmol) (R)-2-Hydroxy-3-methylsulfanylpropionsäure und 4.18 g (27.2 mmol) 4-Chlorphenylisocyanat in 50 ml Dichlormethan wird mit 400 mg (0.63 mmol) Dibutylzinnidlaurat versetzt und 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird auf Wasser gegeben und mit Ethylacetat extrahiert. Die organische Phase wird eingedampft: (R)-2-(4-Chlorphenylcarbamoyloxy)-3-methylsulfanylpropionsäure als farbloser Feststoff; ESI 290.

15

3.4 Eine Lösung von 1.00 g (3.45 mmol) (R)-2-(4-Chlorphenylcarbamoyloxy)-3-methylsulfanylpropionsäure, 663 mg (3.45 mmol) 4-(4-Aminophenyl)-morpholin-3-on und 863 mg (4.50 mmol) *N*-(3-Dimethylaminopropyl)-*N'*-ethylcarbodiimidhydrochlorid (DAPECI) in 3 ml DMF wird 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird auf gesättigte Natriumhydrogencarbonatlösung gegeben und der entstandene Niederschlag abfiltriert: (R)-2-[*N*-(4-Chlorphenyl)-carbamoyloxy]-*N*-[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-3-methansulfanyl-propionamid als farbloser Feststoff; ESI 464.

25

3.5 Eine Lösung von 775 mg (1.67 mmol) (R)-(4-Chlorphenyl)-carbaminsäure-2-methylsulfanyl-1-[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenylcarbamoyl]-ethylester in 50 ml Methanol wird mit einer Lösung von 2.7 g Oxon in 30 ml Wasser versetzt und das Reaktionsgemisch 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird auf Wasser gegeben und der entstandene Niederschlag abfiltriert und getrocknet: (R)-2-[*N*-(4-Chlorphenyl)-carbamoyloxy]-*N*-[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-3-methansulfonyl-propionamid ("1C") als farbloser Feststoff; ESI 496.

Analog erhält man

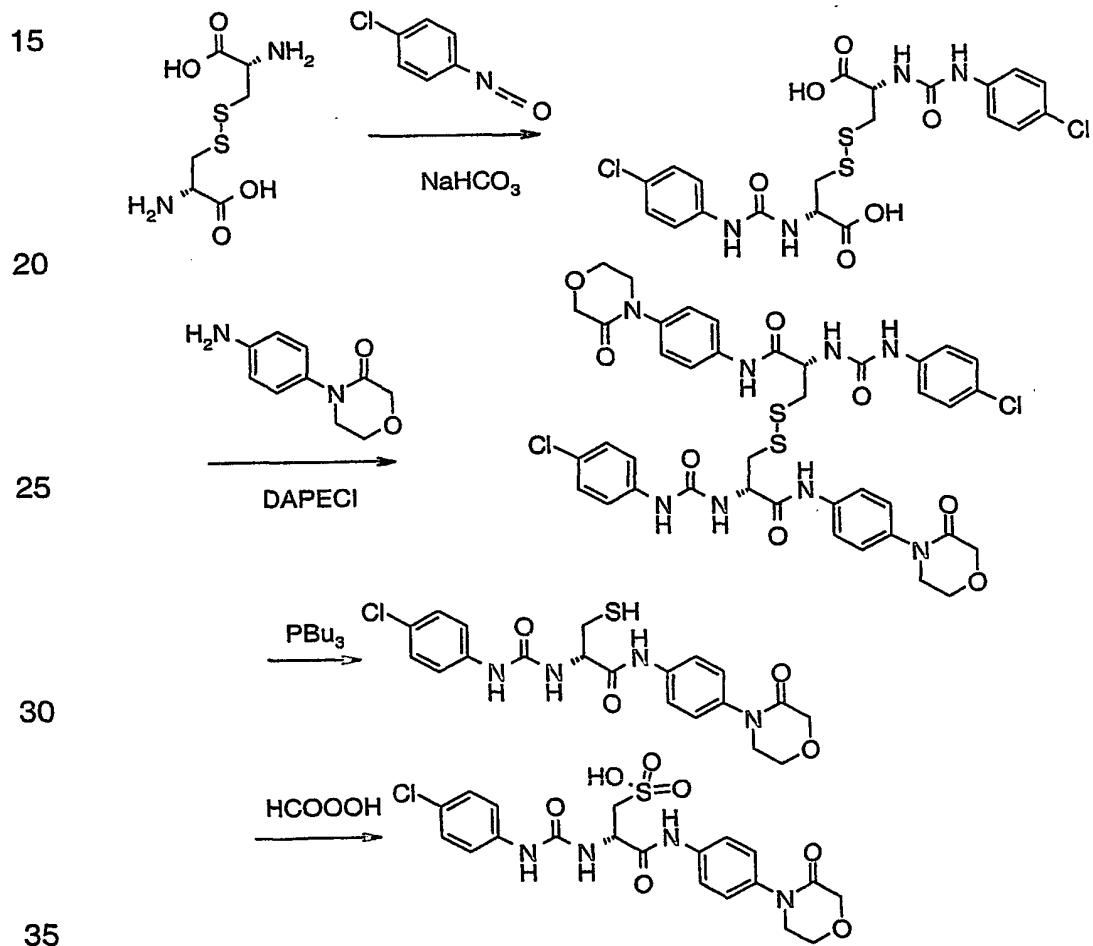
(S)-2-[*N*-(4-Chlorphenyl)-carbamoyloxy]-*N*-[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-3-methansulfonyl-propionamid,

5 2-[*N*-(4-Chlorphenyl)-carbamoyloxy]-*N*-[4-(2-oxo-2*H*-pyridin-1-yl)-phenyl]-3-methansulfonyl-propionamid, ESI 490.

Beispiel 4

10

Die Herstellung von 2-[3-(4-Chlorphenyl)-ureido]-*N*-[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-3-sulfo-propionamid erfolgt analog nachstehendem Schema:



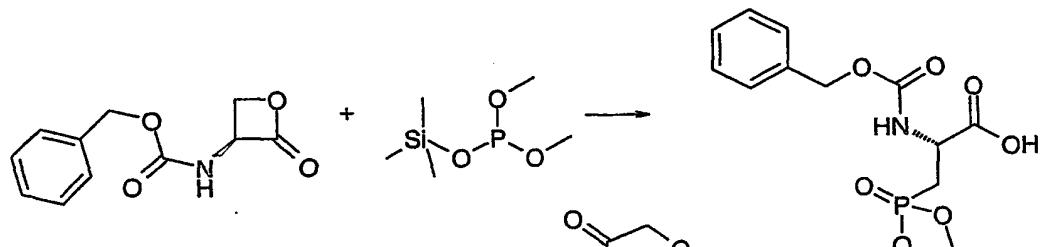
Analog erhält man 2-[3-(4-Chlorphenyl)-ureido]-N-[4-(2-oxo-2*H*-pyridin-1-yl)-phenyl]-3-sulfo-propionamid.

Beispiel 5

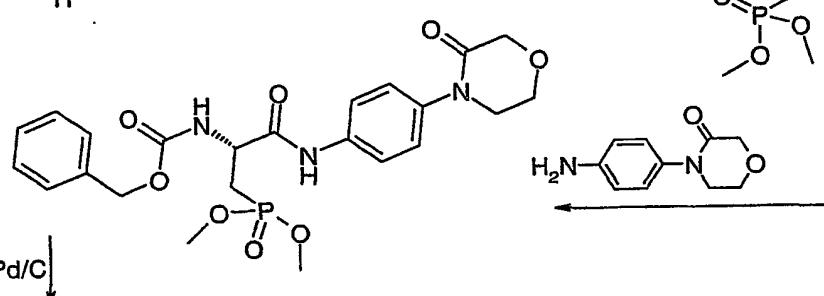
5

Die Herstellung von 2-[3-(4-Chlorphenyl)-ureido]-N-[4-(2-oxo-piperidin-1-yl)-phenyl]-3-(dimethoxy-phosphoryl)-propionamid erfolgt analog nachstehendem Schema:

10



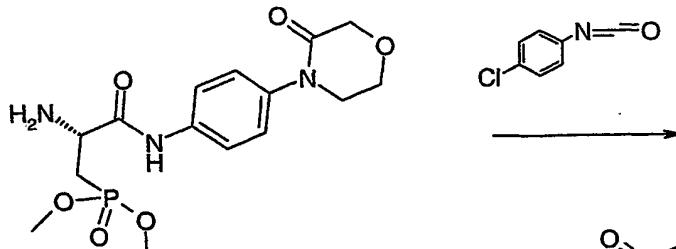
15



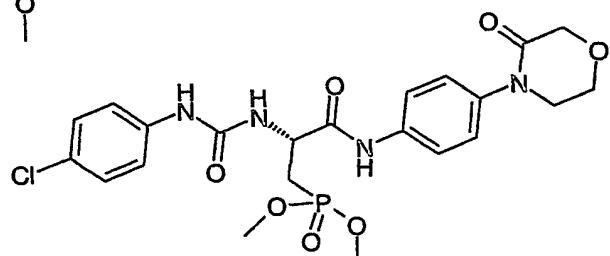
20



25



30



5.1 Analog zu Literatur (Lohse, P. A., Felber, R., Tetrahedron Lett., 39;

35 (1998); 2067-2070) erhält man aus 0.5 g (2.26 mmol) N-

Benzylloxycarbonyl-L-serin β -lacton und 5 ml Dimethyl-

trimethylsilylphosphit 0.5 g (64.2%) (S)-2-Benzylloxycarbonylamino-3-(dimethoxy-phosphoryl)-propionsäure als farbloses Öl, ESI 331.

5 5.2 Analog zum Beispiel 3, 3.4 erhält man aus 0.48 g (1.45 mMol) (S)-2-Benzylloxycarbonylamino-3-(dimethoxy-phosphoryl)-propionsäure und 0.28 g (1.45 mMol) 4-(4-Aminophenyl)-morpholin-3-on 0.4 g (53.2%) (S)-2-(Benzylloxycarbonyl-amino)-N-[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-3-(dimethoxy-phosphoryl)-propionamid als farbloses Öl, ESI 505.

10 5.3 Die Mischung aus 0.39 g (0.78 mMol) (S)-2-(Benzylloxycarbonyl-amino)-N-[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-3-(dimethoxy-phosphoryl)-propionamid und 0.4 g 5% Palladium/Kohle in 30 ml Methanol wird so lange hydriert, bis kein Wasserstoff mehr aufgenommen wird. Anschließend wird die Reaktionsmischung abfiltriert und das Filtrat zur Trockne eingeengt. Man erhält so 0.27 g (S)-2-Amino-N-[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-3-(dimethoxy-phosphoryl)-propionamid als farbloses Öl, ESI 371.

15

20 5.4 Die Lösung von 0.2 g (0.54 mMol) (S)-{2-Amino-2-[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenylcarbamoyl]-ethyl}-phosphonsäuredimethylester und 0.092 g (0.54 mMol) 4-Chlorphenylisocyanat in 10 ml Dichlormethan wird 12 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschliessend wird die Methylenechloridlösung nacheinander mit je 10 ml 1N Salzsäure, gesättigter Natriumhydrgencarbonatlösung und Wasser gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach Abziehen des Lösungsmittels wird der Rückstand mit 10 ml Diethylether versetzt und der ausgefallene weiße Niederschlag abfiltriert. Man erhält so 0.28 g (100%) (S)-2-[3-(4-Chlorphenyl)-ureido]-N-[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-3-(dimethoxy-phosphoryl)-propionamid ("1D"), ESI 525.

25

30 35 Entsprechend erhält man

(R)-2-[3-(4-Chlorphenyl)-ureido]-N-[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-3-(dimethoxy-phosphoryl)-propionamid, ESI 525;

(R)-2-[3-(4-Chlorphenyl)-ureido]-N-[3-methyl-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-3-(dimethoxy-phosphoryl)-propionamid, ESI 539 und

5 (S)-2-[3-(4-Chlorphenyl)-ureido]-N-[3-methyl-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-3-(dimethoxy-phosphoryl)-propionamid, ESI 539.

Analog erhält man 2-[3-(4-Chlorphenyl)-ureido]-N-[4-(2-oxo-piperidin-1-

10 yl)-phenyl]-3-(dimethoxy-phosphoryl)-propionamid.

Durch Hydrolyse erhält man daraus 2-[3-(4-Chlorphenyl)-ureido]-N-[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-3-phosphono-propionamid.

15

20

25

30

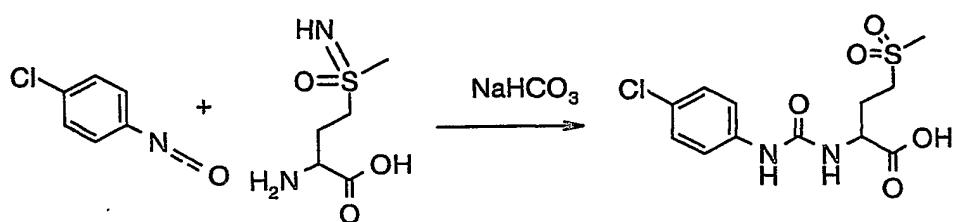
35

Beispiel 6

Die Herstellung von 2-[3-(4-Chlorphenyl)-ureido]-N-[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-4-(methansulfoximin-yl)-butyramid erfolgt analog nachstehendem Schema:

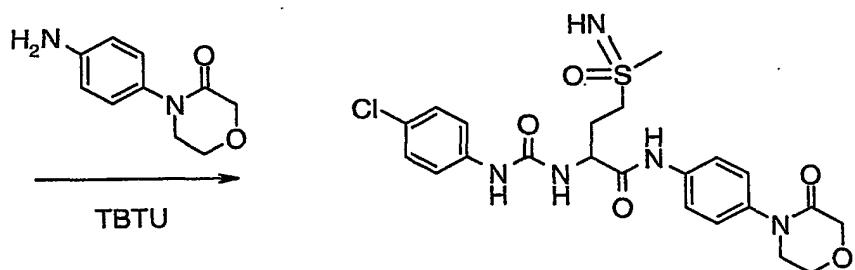
5

10



15

20



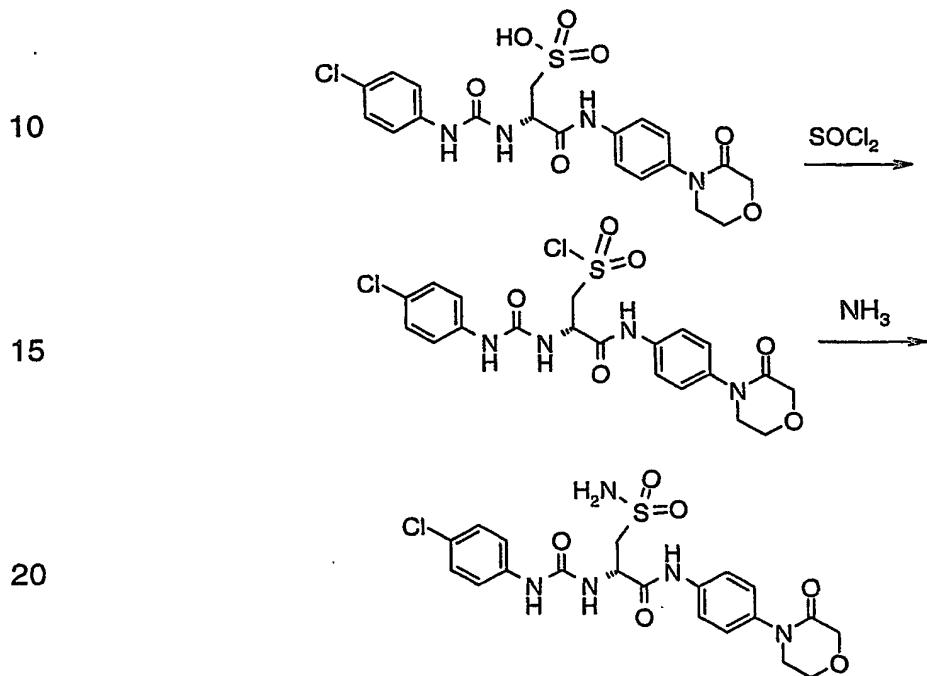
25

30

35

Beispiel 7

Die Herstellung von 2-[3-(4-Chlorphenyl)-ureido]-N-[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-3-sulfamoyl-propionamid erfolgt analog nachstehendem Schema:
 5



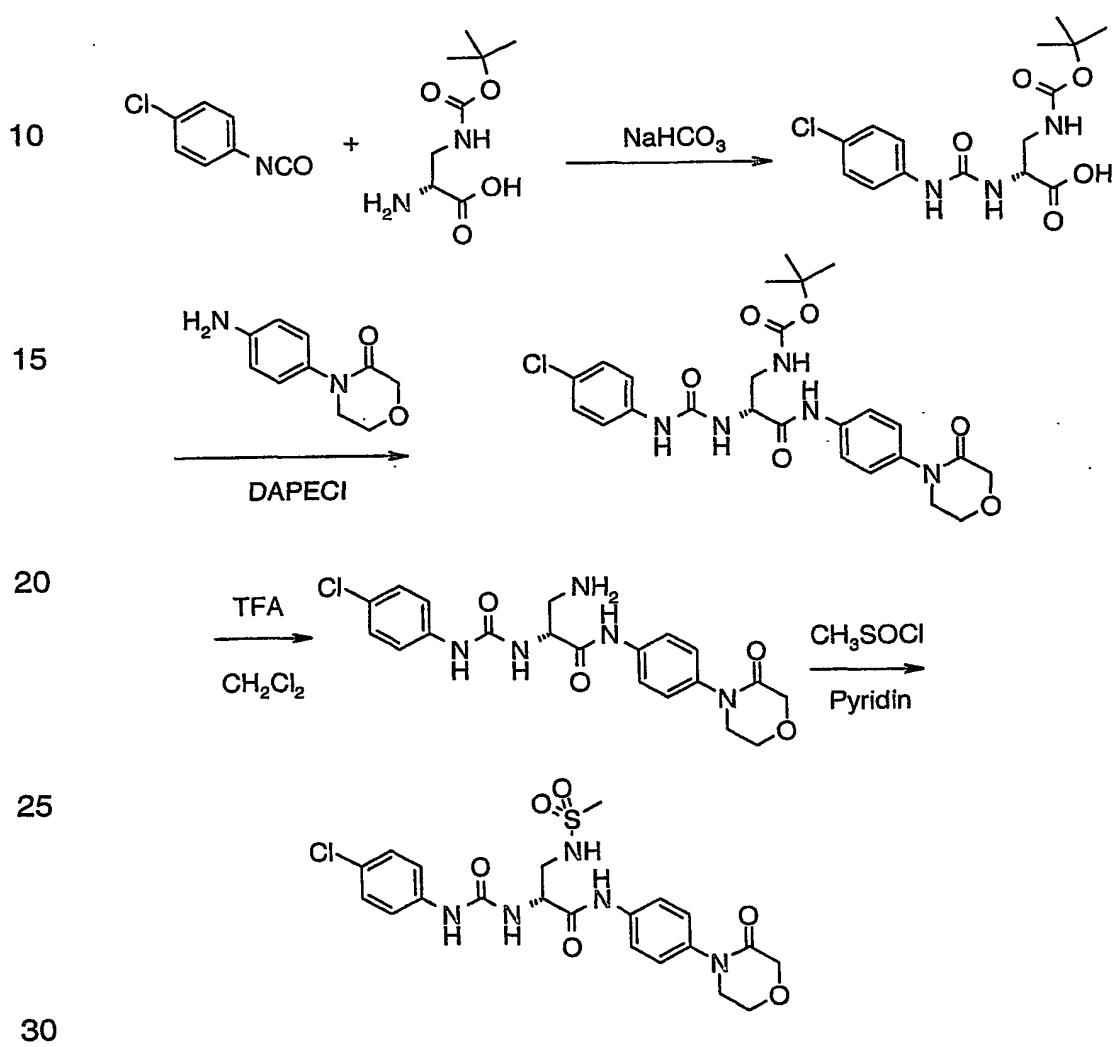
25 Analog erhält man 2-[3-(4-Chlorphenyl)-ureido]-N-[4-(2-oxo-2H-pyridin-1-yl)-phenyl]-3-sulfamoyl-propionamid.

30

35

Beispiel 8

Die Herstellung von 2-[3-(4-Chlorphenyl)-ureido]-N-[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-3-methansulfonylamino-propionamid erfolgt analog nachstehendem Schema:



Analog erhält man die Verbindung

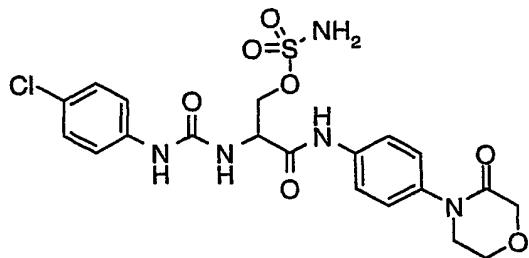
35 (R)-2-[3-(4-Chlorphenyl)-ureido]-N-[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-5-methansulfonylamino-valeriansäureamid, ESI 552.

Beispiel 9

Die Herstellung von 2-[3-(4-Chlorphenyl)-ureido]-N-[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-3-sulfamoyloxy-propionamid

5

10



kann durch Umsetzung des Hydroxyderivates mit Chlorsulfonylisocyanat erfolgen.

Entsprechend erhält man (R)-2-[3-(4-Chlorphenyl)-ureido]-N-[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-3-sulfamoyloxy-propionamid, ESI 512.

20

Pharmakologische Daten (Affinität zu Rezeptoren)

Verbindung Nr.	FXa-IC ₅₀ [M]	TF/FVIIa-IC ₅₀ [M]
"1A"	2.8×10^{-8}	2.8×10^{-8}
"1B"	4.2×10^{-8}	4.3×10^{-8}
"1C"	5.9×10^{-8}	5.8×10^{-8}
"2A"	6.4×10^{-9}	1.2×10^{-8}
"1C"	1.1×10^{-8}	2.3×10^{-8}
"1D"	8.5×10^{-8}	

35

Die nachfolgenden Beispiele betreffen Arzneimittel:

Beispiel A: Injektionsgläser

5 Eine Lösung von 100 g eines Wirkstoffes der Formel I und 5 g Dinatriumhydrogenphosphat wird in 3 l zweifach destilliertem Wasser mit 2 n Salzsäure auf pH 6,5 eingestellt, steril filtriert, in Injektionsgläser abgefüllt, unter sterilen Bedingungen lyophilisiert und steril verschlossen. Jedes Injektionsglas enthält 5 mg Wirkstoff.

10

Beispiel B: Suppositorien

15 Man schmilzt ein Gemisch von 20 g eines Wirkstoffes der Formel I mit 100 g Sojalecithin und 1400 g Kakaobutter, gießt in Formen und lässt erkalten. Jedes Suppositorium enthält 20 mg Wirkstoff.

Beispiel C: Lösung

20

Man bereitet eine Lösung aus 1 g eines Wirkstoffes der Formel I, 9,38 g $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$, 28,48 g $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12 \text{H}_2\text{O}$ und 0,1 g Benzalkoniumchlorid in 940 ml zweifach destilliertem Wasser. Man stellt auf pH 6,8 ein, füllt auf 1 l auf und sterilisiert durch Bestrahlung. Diese Lösung kann in Form von Augentropfen verwendet werden.

25

Beispiel D: Salbe

30 Man mischt 500 mg eines Wirkstoffes der Formel I mit 99,5 g Vaseline unter aseptischen Bedingungen.

Beispiel E: Tabletten

35

Ein Gemisch von 1 kg Wirkstoff der Formel I, 4 kg Lactose, 1,2 kg Kartoffelstärke, 0,2 kg Talk und 0,1 kg Magnesiumstearat wird in üblicher Weise zu Tabletten verpreßt, derart, daß jede Tablette 10 mg Wirkstoff enthält.

5

Beispiel F: Dragees

Analog Beispiel E werden Tabletten gepreßt, die anschließend in üblicher 10 Weise mit einem Überzug aus Saccharose, Kartoffelstärke, Talk, Tragant und Farbstoff überzogen werden.

Beispiel G: Kapseln

15

2 kg Wirkstoff der Formel I werden in üblicher Weise in Hartgelatine- 20 Kapseln gefüllt, so daß jede Kapsel 20 mg des Wirkstoffs enthält.

Beispiel H: Ampullen

20

Eine Lösung von 1 kg Wirkstoff der Formel I in 60 l zweifach destilliertem Wasser wird steril filtriert, in Ampullen abgefüllt, unter sterilen Bedingungen lyophilisiert und steril verschlossen. Jede Ampulle enthält 10 mg Wirkstoff.

25

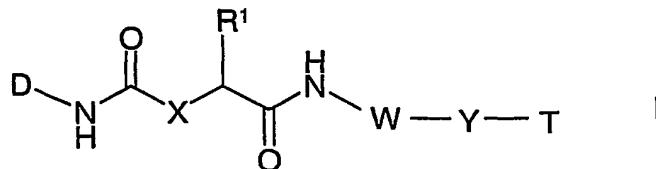
30

35

Patentansprüche

1. Verbindungen der Formel I

5



10

worin

15

D unsubstituiertes oder ein- oder mehrfach durch Hal, A,
 OR^2 , $\text{N}(\text{R}^2)_2$, NO_2 , CN, COOR^2 oder $\text{CON}(\text{R}^2)_2$
 substituiertes Phenyl oder Pyridyl,

R^1 A, das ein-, zwei- oder dreimal durch $\text{S}(\text{O})_m\text{R}^2$, $\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^2)_2$,
 SO_3R^2 , $\text{S}(\text{=O})(\text{=NR}^2)\text{R}^2$, $\text{NR}^2\text{SO}_2\text{R}^2$, OSO_2R^2 , $\text{OSO}_2\text{N}(\text{R}^2)_2$
 oder $\text{PO}(\text{OR}^2)_2$ substituiert ist und zusätzlich ein- oder
 zweimal durch OR^3 , $\text{N}(\text{R}^3)_2$, CN, COOR^3 oder $\text{CON}(\text{R}^3)_2$
 substituiert sein kann,

R^2 H, A, $-\text{[C}(\text{R}^3)_2\text{]}_n\text{-Ar}'$, $-\text{[C}(\text{R}^3)_2\text{]}_n\text{-Het}'$, $-\text{[C}(\text{R}^3)_2\text{]}_n\text{-Cycloalkyl}$,
 $-\text{[C}(\text{R}^3)_2\text{]}_n\text{-N}(\text{R}^3)_2$ oder $-\text{[C}(\text{R}^3)_2\text{]}_n\text{-OR}^3$,

R^3 H oder A,

W $-\text{[C}(\text{R}^3)_2\text{]}_n-$,

X NR^3 oder O,

Y Alkylen, Cycloalkylen, Het-diyl oder Ar-diyl,

T einen ein- oder zweikernigen gesättigten, ungesättigten
 oder aromatischen Carbo- oder Heterocyclus mit 0 bis 4
 N-, O- und/oder S-Atomen, der ein-, zwei- oder dreifach
 durch $=\text{O}$, R^2 , Hal, A, $-\text{[C}(\text{R}^3)_2\text{]}_n\text{-Ar}'$, $-\text{[C}(\text{R}^3)_2\text{]}_n\text{-Het}'$,
 $-\text{[C}(\text{R}^3)_2\text{]}_n\text{-Cycloalkyl}$, OR^2 , $\text{N}(\text{R}^2)_2$, NO_2 , CN, COOR^2 ,
 $\text{CON}(\text{R}^2)_2$, NR^2COA , $\text{NR}^2\text{CON}(\text{R}^2)_2$, $\text{NR}^2\text{SO}_2\text{A}$, COR^2 ,
 SO_2NR^2 und/oder $\text{S}(\text{O})_n\text{A}$ substituiert sein kann,
 oder $\text{N}(\text{R}^2)_2$

und falls Y = Piperidin-1,4-diyl, auch R² oder Cycloalkyl,
 A unverzweigtes oder verzweigtes Alkyl mit 1-10 C-Atomen,
 worin eine oder zwei CH₂-Gruppen durch O- oder S-Atome
 und/oder durch -CH=CH-Gruppen und/oder auch 1-7 H-
 5 Atome durch F ersetzt sein können,
 Ar unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch Hal,
 A, OR², N(R²)₂, NO₂, CN, COOR², CON(R²)₂, NR²COA,
 NR²SO₂A, COR², SO₂N(R²)₂, -[C(R³)₂]_n-COOR²,
 10 -O-[C(R³)₂]_o-COOR², SO₃H oder S(O)_nA substituiertes
 Phenyl, Naphthyl oder Biphenyl,
 Ar' unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch Hal,
 A, OR³, N(R³)₂, NO₂, CN, COOR³, CON(R³)₂, NR³COA,
 15 NR³CON(R³)₂, NR³SO₂A, COR³, SO₂N(R³)₂, S(O)_nA,
 -[C(R³)₂]_n-COOR³ oder -O-[C(R³)₂]_o-COOR³ substituiertes
 Phenyl,
 Het einen ein- oder zweikernigen gesättigten, ungesättigten
 oder aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 4 N-, O-
 20 und/oder S-Atomen, der unsubstituiert oder ein-, zwei-
 oder dreifach durch Carbonylsauerstoff (=O), =S, =N(R²)₂,
 Hal, A, -[C(R³)₂]_n-Ar,
 -[C(R³)₂]_n-Het', -[C(R³)₂]_n-Cycloalkyl, -[C(R³)₂]_n-OR²,
 25 -[C(R³)₂]_n-N(R³)₂, NO₂, CN, -[C(R³)₂]_n-COOR²,
 -[C(R³)₂]_n-CON(R²)₂, -[C(R³)₂]_n-NR²COA, NR²CON(R²)₂,
 -[C(R³)₂]_n-NR²SO₂A, COR², SO₂N(R²)₂ und/oder S(O)_nA
 substituiert sein kann,
 30 Het' einen ein- oder zweikernigen gesättigten, ungesättigten
 oder aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 4 N-, O-
 und/oder S-Atomen, der unsubstituiert oder ein- oder zwei-
 fach durch Carbonylsauerstoff, =S, =N(R³)₂, Hal, A, OR³,
 N(R³)₂, NO₂, CN, COOR³, CON(R³)₂, NR³COA,
 35 NR³CON(R³)₂, NR³SO₂A, COR³, SO₂N(R³)₂ und/oder
 S(O)_nA substituiert sein kann,

Hal F, Cl, Br oder I,

m 1 oder 2,

n 0, 1 oder 2,

o 1, 2 oder 3 bedeuten,

5 sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Salze, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.

10 2. Verbindungen nach Anspruch 1, worin

D unsubstituiertes oder ein- oder zweifach durch Hal, A, OR² oder COOR² substituiertes Phenyl, oder unsubstituiertes oder einfach durch Hal substituiertes Pyridyl bedeutet,

15 sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.

20 3. Verbindungen nach Anspruch 1 oder 2, worin

D einfach durch Hal substituiertes Phenyl bedeutet, sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.

25

4. Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1-3, worin

R² H oder Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen bedeutet, sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.

35 5. Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1-4, worin

Het einen ein- oder zweikernigen gesättigten, ungesättigten oder aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 2 N-, O- und/oder S-Atomen, der unsubstituiert oder ein- oder zweifach durch Carbonylsauerstoff, OH oder OA substituiert sein kann,

5 bedeutet,
sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.

10

6. Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1-5, worin

15 Y Ar-diyI bedeutet,
sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.

20 7. Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1-8, worin

Ar unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch Hal, A, OR², SO₂A, SO₂NH₂, COOR² oder CN substituiertes

25 Phenyl bedeutet,
sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.

30 8. Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1-7, worin

R¹ Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen, das einfach durch S(O)_mR², SO₂N(R²)₂, SO₃R², S(=O)(=NR²)R², NR²SO₂R², OSO₂R², OSO₂N(R²)₂ oder PO(OR²)₂ substituiert ist,

35 bedeutet,

sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.

5 9. Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1-8, worin

X NH oder O bedeutet,

sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und
10 Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen
Verhältnissen.

10. Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1-9,
15 worin

T einen ein- oder zweikernigen gesättigten, ungesättigten oder aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 2 N- und/oder O-Atomen, der ein- oder zweifach durch =O, OH oder OA substituiert sein kann,

20 oder $N(R^2)_2$
und falls Y = Piperidin-1,4-diyl, auch R^2 oder Cycloalkyl,
bedeutet,

sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und
25 Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen
Verhältnissen.

11. Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1-10,
30 worin

Y unsubstituiertes oder einfach durch A substituiertes
Phenylen bedeutet,

sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und
35 Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen
Verhältnissen.

12. Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1-11, worin

W fehlt,

bedeutet,

5 sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.

10 13. Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1-12, worin

D einfach durch Hal substituiertes Phenyl,

15 R¹ Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen, das einfach durch S(O)_mR², SO₂N(R²)₂, SO₃R², S(=O)(=NR²)R², NR²SO₂R², OSO₂R², OSO₂N(R²)₂ oder PO(OR²)₂ substituiert ist,

R² H oder Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen,

W -(CH₂)_n-,

20 X NH oder O,

Y Ar-diyl,
T einen ein- oder zweikernigen gesättigten, ungesättigten oder aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 2 N- und/oder O-Atomen, der ein- oder zweifach durch =O substituiert ist, oder N(R²)₂

25 und falls Y = Piperidin-1,4-diyl, auch R² oder Cycloalkyl,

A unverzweigtes oder verzweigtes Alkyl mit 1-10 C-Atomen, worin eine oder zwei CH₂-Gruppen durch O- oder S-Atome und/oder durch -CH=CH-Gruppen und/oder auch 1-7 H-Atome durch F ersetzt sein können,

30 Ar unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch Hal, A, OR², SO₂A, SO₂NH₂, COOR² oder CN substituiertes Phenyl,

35 Hal F, Cl, Br oder I,

m 1 oder 2,

n 0, 1 oder 2 bedeuten,
sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und
Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen
Verhältnissen.

5

14. Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1-13,
worin

D einfach durch Hal substituiertes Phenyl,
10 R¹ Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen, das einfach durch
S(O)_mR², SO₂N(R²)₂, SO₃R², S(=O)(=NR²)R², NR²SO₂R²,
OSO₂R², OSO₂N(R²)₂ oder PO(OR²)₂ substituiert ist,
R² H oder Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen,
15 W -(CH₂)_n-,
X NH oder O,
Y Ar-diyl,
T Piperidin-1-yl, 2-Oxo-piperidin-1-yl, 2-Oxo-pyrrolidin-1-yl,
Pyrrolidin-1-yl, 2-Oxo-1*H*-pyridin-1-yl, 3-Oxo-morpholin-4-
20 yl, Morpholin-4-yl, 4-Oxo-1*H*-pyridin-1-yl, 2,6-Dioxo-
piperidin-1-yl, 2-Oxo-piperazin-1-yl, 2,6-Dioxo-piperazin-1-
yl, 2,5-Dioxo-pyrrolidin-1-yl, 2-Oxo-1,3-oxazolidin-3-yl, 3-
Oxo-2*H*-pyridazin-2-yl, 2-Caprolactam-1-yl (= 2-Oxo-
25 azepan-1-yl), 2-Hydroxy-6-oxo-piperazin-1-yl, 2-Methoxy-
6-oxo-piperazin-1-yl, 2-Aza-bicyclo[2.2.2]-octan-3-on-2-yl,
5,6-Dihydro-1*H*-pyrimidin-2-oxo-1-yl, 2-Oxo-[1,3]oxazinan-
3-yl oder 4*H*-[1,4]Oxazin-4-yl,
30 oder N(R²)₂
und falls Y = Piperidin-1,4-diyl, auch R² oder Cycloalkyl,
A unverzweigtes oder verzweigtes Alkyl mit 1-10 C-Atomen,
worin eine oder zwei CH₂-Gruppen durch O- oder S-Atome
und/oder durch -CH=CH-Gruppen und/oder auch 1-7 H-
35 Atome durch F ersetzt sein können,

Ar unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch Hal,
 A, OR^2 , SO_2A , SO_2NH_2 , $COOR^2$ oder CN substituiertes
 Phenyl,
 5 Hal F, Cl, Br oder I,
 m 1 oder 2,
 n 0, 1 oder 2 bedeuten,
 sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und
 Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen
 10 Verhältnissen.

 15. Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1-14,
 worin
 15 D einfach durch Hal substituiertes Phenyl,
 R¹ Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen, das einfach durch
 S(O)_mR², $SO_2N(R^2)_2$, SO_3R^2 , $S(=O)(=NR^2)R^2$, $NR^2SO_2R^2$,
 OSO₂R², $OSO_2N(R^2)_2$ oder $PO(OR^2)_2$ substituiert ist,
 20 R² H oder Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen,
 W $-(CH_2)_n-$,
 X NH oder O,
 Y unsubstituiertes oder einfach durch A substituiertes
 Phenylen
 25 T Piperidin-1-yl, 2-Oxo-piperidin-1-yl, 2-Oxo-pyrrolidin-1-yl,
 Pyrrolidin-1-yl, 2-Oxo-1*H*-pyridin-1-yl, 3-Oxo-morpholin-4-
 yl, Morpholin-4-yl, 4-Oxo-1*H*-pyridin-1-yl, 2,6-Dioxo-
 piperidin1-yl, 2-Oxo-piperazin-1-yl, 2,6-Dioxo-piperazin-1-
 yl, 2,5-Dioxo-pyrrolidin-1-yl, 2-Oxo-1,3-oxazolidin-3-yl, 3-
 30 Oxo-2*H*-pyridazin-2-yl, 2-Caprolactam-1-yl (= 2-Oxo-
 azepan-1-yl), 2-Hydroxy-6-oxo-piperazin-1-yl, 2-Methoxy-
 6-oxo-piperazin-1-yl, 2-Aza-bicyclo[2.2.2]-octan-3-on-2-yl,
 5,6-Dihydro-1*H*-pyrimidin-2-oxo-1-yl, 2-Oxo-[1,3]oxazinan-
 3-yl oder 4*H*-[1,4]Oxazin-4-yl,
 35

oder $N(R^2)_2$

und falls $Y =$ Piperidin-1,4-diyl, auch R^2 oder Cycloalkyl,

5 A unverzweigtes oder verzweigtes Alkyl mit 1-10 C-Atomen, worin eine oder zwei CH_2 -Gruppen durch O- oder S-Atome und/oder durch $-CH=CH$ -Gruppen und/oder auch 1-7 H-Atome durch F ersetzt sein können,

10 Y unsubstituiertes oder einfach durch A substituiertes Phenylen,

15 Hal F, Cl, Br oder I,
 m 1 oder 2,
 n 0, 1 oder 2 bedeuten,
 sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.

16. Verbindungen gemäß Anspruch 1

20 2-[3-(4-Chlorphenyl)-ureido]- N -[4-(2-oxo-2H-pyridin-1-yl)-phenyl]-4-methansulfonyl-butyramid,
 2-[3-(4-Chlorphenyl)-ureido]- N -[4-(2-oxo-2H-pyrazin-1-yl)-phenyl]-4-methansulfonyl-butyramid,
25 2-[3-(4-Chlorphenyl)-ureido]- N -[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-4-methansulfonyl-butyramid,
 (R)-2-[3-(4-Chlorphenyl)-ureido]- N -[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-4-methansulfonyl-butyramid,
30 (R)-2-[3-(4-Chlorphenyl)-ureido]- N -[4-(2-oxo-2H-pyridin-1-yl)-phenyl]-3-methansulfonyl-propionamid,
 (S)-2-[3-(4-Chlorphenyl)-ureido]- N -[4-(2-oxo-2H-pyridin-1-yl)-phenyl]-3-methansulfonyl-propionamid,
35 (S)-2-[N -(4-Chlorphenyl)-carbamoyloxy]- N -[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-3-methansulfonyl-propionamid,

(R)-2-[*N*-(4-Chlorphenyl)-carbamoyloxy]-*N*-[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-3-methansulfonyl-propionamid,
5 (R)-2-[3-(4-Chlorphenyl)-ureido]-*N*-[4-(2-oxo-2*H*-pyridin-1-yl)-phenyl]-4-methansulfonyl-butyramid,
(S)-2-[3-(4-Chlorphenyl)-ureido]-*N*-[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-3-methansulfonyl-propionamid,
10 2-[*N*-(4-Chlorphenyl)-carbamoyloxy]-*N*-[4-(2-oxo-2*H*-pyridin-1-yl)-phenyl]-3-methansulfonyl-propionamid,
15 2-[3-(4-Chlorphenyl)-ureido]-*N*-[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-3-sulfo-propionamid
2-[3-(4-Chlorphenyl)-ureido]-*N*-[4-(2-oxo-2*H*-pyridin-1-yl)-phenyl]-3-sulfo-propionamid,
20 (S)-2-[3-(4-Chlorphenyl)-ureido]-*N*-[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-3-(dimethoxy-phosphoryl)-propionamid,
2-[3-(4-Chlorphenyl)-ureido]-*N*-[4-(2-oxo-piperidin-1-yl)-phenyl]-3-(dimethoxy-phosphoryl)-propionamid,
25 2-[3-(4-Chlorphenyl)-ureido]-*N*-[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-3-phosphono-propionamid,
2-[3-(4-Chlorphenyl)-ureido]-*N*-[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-4-(methansulfoximin-yl)-butyramid,
30 2-[3-(4-Chlorphenyl)-ureido]-*N*-[4-(2-oxo-2*H*-pyridin-1-yl)-phenyl]-3-sulfamoyl-propionamid,
2-[3-(4-Chlorphenyl)-ureido]-*N*-[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-3-methansulfonylamino-propionamid,
35 2-[3-(4-Chlorphenyl)-ureido]-*N*-[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-3-sulfamoyloxy-propionamid,
(R)-2-[3-(4-Chlorphenyl)-ureido]-*N*-[3-methyl-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-3-methansulfonyl-propionamid,
(R)-2-[3-(4-Chlorphenyl)-ureido]-*N*-[4-(2-oxo-[1,3]oxazinan-3-yl)-phenyl]-3-methansulfonyl-propionamid,

(R)-2-[3-(4-Chlorphenyl)-ureido]-N-[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-5-methansulfonylamino-valeriansäureamid,

5 (R)-2-[3-(4-Chlorphenyl)-ureido]-N-[3-methyl-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-4-methansulfonyl-butyramid,

(R)-2-[3-(4-Chlorphenyl)-ureido]-N-[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-3-sulfamoyloxy-propionamid,

10 (R)-2-[3-(4-Chlorphenyl)-ureido]-N-[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-3-(dimethoxy-phosphoryl)-propionamid,

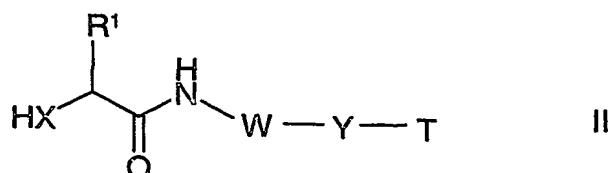
(R)-2-[3-(4-Chlorphenyl)-ureido]-N-[3-methyl-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-3-(dimethoxy-phosphoryl)-propionamid,

15 (S)-2-[3-(4-Chlorphenyl)-ureido]-N-[3-methyl-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-3-(dimethoxy-phosphoryl)-propionamid,

sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Salze, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.

20 17. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I nach den Ansprüchen 1-16 sowie ihrer pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Salvate und Stereoisomere, dadurch gekennzeichnet, daß man.

25 a) eine Verbindung der Formel II



worin

35 R^1 , T, W, X und Y die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben,

mit einer Verbindung der Formel III

worin

D die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung hat,

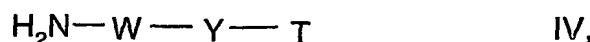
umsetzt,

5

oder

b) eine Verbindung der Formel IV

10

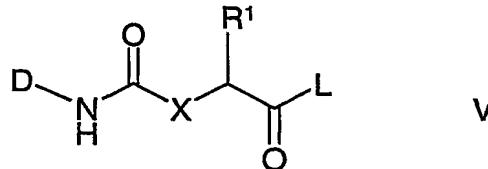


worin W, Y und T die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben,

15

mit einer Verbindung der Formel V

20



worin

25

L Cl, Br, I oder eine freie oder reaktionsfähig funktionell abgewandelte OH-Gruppe bedeutet und

R¹, X und D die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben,

30

umsetzt,

oder

35

c) einen Rest R¹ in einen anderen Rest R¹ umwandelt, indem man den Rest R¹ oxidiert

und/ oder eine Base oder Säure der Formel I in eines ihrer Salze umwandelt.

- 5 18. Verbindungen der Formel I nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 16 als Inhibitoren des Koagulationsfaktors Xa.
- 10 19. Verbindungen der Formel I nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 16 als Inhibitoren des Koagulationsfaktors VIIa.
- 15 20. Arzneimittel, enthaltend mindestens eine Verbindung der Formel I nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 16 und/oder ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Salze, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen, sowie gegebenenfalls Träger- und/oder Hilfsstoffe.
- 20 21. Arzneimittel enthaltend mindestens eine Verbindung der Formel I gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 16 und/oder ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Salze, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen, und mindestens einen weiteren Arzneimittelwirkstoff.
- 25 22. Verwendung von Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 16 und/oder ihre physiologisch unbedenklichen Salze und Solvate zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Thrombosen, myocardialem Infarkt, Arteriosklerose, Entzündungen, Apoplexie, Angina pectoris, Restenose nach Angioplastie, Claudatio intermittens, Migräne, Tumoren, Tumorerkrankungen und/oder Tumormetastasen.
- 30 35 23. Set (Kit), bestehend aus getrennten Packungen von
 - (a) einer wirksamen Menge an einer Verbindung der Formel I gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 16 und/oder ihrer

pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Salze, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen, und

5 (b) einer wirksamen Menge eines weiteren Arzneimittelswirkstoffs.

24. Verwendung von Verbindungen der Formel I gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 16 und/oder ihrer pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Salze, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen, zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Thrombosen, myocardialem Infarkt, Arteriosklerose, Entzündungen, Apoplexie, Angina pectoris, Restenose nach Angioplastie, Claudicatio intermittens, Migräne, Tumoren, Tumorerkrankungen und/oder Tumormetastasen, in Kombination mit mindestens einem weiteren Arzneimittelwirkstoff.

20

25

30

35

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP2004/000061

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D213/64 C07D241/18 C07D265/32 C07D265/06 C07D265/10
C07F9/09 A61K31/4412 A61K31/5375 A61K31/4965 A61P7/00
A61P9/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 7 C07D C07F A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 02/48099 A (MERCK PATENT GMBH ; DORSCH DIETER (DE); CEZANNE BERTRAM (DE); GLEITZ J) 20 June 2002 (2002-06-20) the whole document	1-24
A	WO 02/083630 A (MERCK PATENT GMBH ; DORSCH DIETER (DE); CEZANNE BERTRAM (DE); GLEITZ J) 24 October 2002 (2002-10-24) claims; examples	1-24
A	WO 02/074735 A (MERCK PATENT GMBH ; DORSCH DIETER (DE); CEZANNE BERTRAM (DE); GLEITZ J) 26 September 2002 (2002-09-26) the whole document	1-24

Further documents are listed in the continuation of box C.



Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the International filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the International filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the International filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *&* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the International search

19 May 2004

Date of mailing of the International search report

04/06/2004

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Bosma, P

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP2004/000061

Patent document cited in search report	Publication date		Patent family member(s)		Publication date
WO 0248099	A	20-06-2002	DE 10063008 A1 AU 2188102 A BR 0116115 A CA 2431766 A1 CN 1481358 T CZ 20031773 A3 WO 0248099 A1 EP 1341755 A1 HU 0303296 A2 NO 20032695 A SK 8292003 A3 US 2004038858 A1		20-06-2002 24-06-2002 23-12-2003 20-06-2002 10-03-2004 12-11-2003 20-06-2002 10-09-2003 28-01-2004 13-06-2003 07-10-2003 26-02-2004
WO 02083630	A	24-10-2002	DE 10117823 A1 CA 2445538 A1 CZ 20032935 A3 WO 02083630 A1 EP 1377543 A1 HU 0303733 A2 SK 13382003 A3		17-10-2002 24-10-2002 14-01-2004 24-10-2002 07-01-2004 01-03-2004 02-03-2004
WO 02074735	A	26-09-2002	DE 10113402 A1 CA 2441427 A1 WO 02074735 A2 EP 1385818 A2 HU 0303512 A2		26-09-2002 26-09-2002 26-09-2002 04-02-2004 28-01-2004

INTERNATIONALE RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP2004/000061

A. KLASIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 C07D213/64 C07D241/18 C07D265/32 C07D265/06 C07D265/10
C07F9/09 A61K31/4412 A61K31/5375 A61K31/4965 A61P7/00
A61P9/00

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
IPK 7 C07D C07F A61K A61P

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der Internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	WO 02/48099 A (MERCK PATENT GMBH ; DORSCH DIETER (DE); CEZANNE BERTRAM (DE); GLEITZ J) 20. Juni 2002 (2002-06-20) das ganze Dokument	1-24
A	WO 02/083630 A (MERCK PATENT GMBH ; DORSCH DIETER (DE); CEZANNE BERTRAM (DE); GLEITZ J) 24. Oktober 2002 (2002-10-24) Ansprüche; Beispiele	1-24
A	WO 02/074735 A (MERCK PATENT GMBH ; DORSCH DIETER (DE); CEZANNE BERTRAM (DE); GLEITZ J) 26. September 2002 (2002-09-26) das ganze Dokument	1-24

Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einem Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung,

eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht
"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erforderlicher Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erforderlicher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der Internationalen Recherche

Absendedatum des Internationalen Recherchenberichts

19. Mai 2004

04/06/2004

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Bosma, P

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2004/000061

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung		Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
WO 0248099	A	20-06-2002	DE	10063008 A1		20-06-2002
			AU	2188102 A		24-06-2002
			BR	0116115 A		23-12-2003
			CA	2431766 A1		20-06-2002
			CN	1481358 T		10-03-2004
			CZ	20031773 A3		12-11-2003
			WO	0248099 A1		20-06-2002
			EP	1341755 A1		10-09-2003
			HU	0303296 A2		28-01-2004
			NO	20032695 A		13-06-2003
			SK	8292003 A3		07-10-2003
			US	2004038858 A1		26-02-2004
WO 02083630	A	24-10-2002	DE	10117823 A1		17-10-2002
			CA	2445538 A1		24-10-2002
			CZ	20032935 A3		14-01-2004
			WO	02083630 A1		24-10-2002
			EP	1377543 A1		07-01-2004
			HU	0303733 A2		01-03-2004
			SK	13382003 A3		02-03-2004
WO 02074735	A	26-09-2002	DE	10113402 A1		26-09-2002
			CA	2441427 A1		26-09-2002
			WO	02074735 A2		26-09-2002
			EP	1385818 A2		04-02-2004
			HU	0303512 A2		28-01-2004